

**KINDLICHE SCHÄDIGUNGEN DURCH
TERATOGENE NOXEN IN DER SCHWANGERSCHAFT**

Retrospektive Studie von 200 Fällen

HELGA STIEBLER

1985

*Diss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0036

Aus der Abteilung für Pädiatrische Genetik, Leiter: Prof. Dr. J. Murken
an der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. H. Spiess

Kindliche Schädigungen durch teratogene
Noxen in der Schwangerschaft
Retrospektive Studie von 200 Fällen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helga Stiebler
aus
Aschau/Chiemgau

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. J. Murken

Mitberichterstatter: Professor Dr. H. Spiess

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.03.1986

MEINEN ELTERN
UND MEINEM LIEBEN MANN

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	3
2.1.	Risiko für kindliche Entwicklungsstörungen als Indikation einer genetischen Beratung	4
2.2.	Schädigende Einflüsse vor der Schwangerschaft - Mutagene Noxen -	6
2.3.	Schädigende Noxen während der Schwangerschaft - Teratogene Noxen -	9
2.3.1.	Zeitpunkt der Einwirkung der Noxe	12
2.3.1.1.	Darstellung eines normalen Schwangerschaftsverlaufes	14
2.3.1.2.	Pharmakokinetische Beziehungen zwischen Mutter und Kind	19
2.3.2.	Dosierung des Pharmakons und Applikationsdauer	20
2.3.3.	Genotyp des Organismus	22
2.3.4.	Spezifität des einwirkenden Agens	23
2.3.5.	Gegenseitige Wechselwirkungen verschiedener Stoffe und Noxen	23
2.4.	Die kindliche Entwicklung schädigende bzw. in Ver- dacht geratene Faktoren	24
2.4.1.	Medikamente in der Schwangerschaft	24
2.4.2.	Alkohol	40
2.4.3.	Ionisierende Strahlen	42
2.4.4.	Drogen	52
2.4.5.	Rauchen	53
2.4.6.	Umweltchemikalien	54
2.4.7.	Infektionskrankheiten	55
2.4.7.1.	Röteln	55
2.4.7.2.	Zytomegalie	58
2.4.7.3.	Andere Viruskrankheiten	59
2.4.7.4.	Toxoplasmose	61
2.4.7.5.	Syphilis	62
2.4.7.6.	Listeriose	63
2.4.8.	Grundkrankheiten der Mutter	64
2.4.8.1.	Embryopathica diabetica	64
2.4.8.2.	Embryopathica thyreotica	65
2.4.8.3.	Phenylketonurie	66
2.4.8.4.	Epilepsie	67
2.5.	Untersuchungsmethoden zur Prüfung auf Embryotoxizität	69
2.5.1.	Tierexperiment	69

	Seite
2.5.2.	Fallstudien 69
2.5.3.	Retrospektive Studien 70
2.5.4.	Prospektive Studien 70
3.	Problematik 72
4.	Material und Methode der retrospektiven Studie 73
4.1.	Patientengut 73
4.2.	Angewandte Methodik der retrospektiven Studie 74
5.	Eigene Untersuchungen 80
5.1.	Interruptionis nach Einwirkung von verdächtigen Teratogenen während oder vor einer Schwangerschaft 80
5.1.1.	Gründe für eine Befürwortung zum Schwangerschafts- abbruch 80
5.1.2.	Zusammenstellung der Ereignisse, die zum Schwanger- schaftsabbruch führten 81
5.2.	Schwangerschaftsverläufe unter eventuell teratogenen Belastungen 85
5.2.1.	Tabellarische Auflistung der eingegangenen Fragebögen 85
5.2.2.	Ergebnisse der Umfrage nach teratogenen Schäden bei Kindern 104
6.	Diskussion 110
6.1.	Diskussion der methodischen Problematik der Unter- suchung 110
6.2.	Analyse der Gründe für eine Interruptio nach Einwir- kung einer teratogen verdächtigen Noxe 112
6.2.1.	Gegenüberstellung mit der Tabelle von H. Hüter 113
6.2.1.1.	Absolute Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch 113
6.2.1.2.	Relative Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch 114
6.2.2.	Übereinstimmende Ergebnisse der Genetischen Beratungs- stelle 115
6.3.	Beurteilung der einzelnen Schwangerschaftsverläufe unter eventuell teratogenen Belastungen und Unter- suchung der Kinder auf mutmaßliche teratogene Schäden 118
6.4.	Analyse der retrospektiven Studie als Ausgangspunkt der Untersuchung und Bewertung der erzielten Ergebnisse 129
7.	Zusammenfassung 130
8.	Literaturverzeichnis 131

Verzeichnis der Tabellen

Seite

Tab. 1	Pharmaka, die für den Menschen möglicherweise teratogen sein können	10
Tab. 2	Zeitplan der Organentwicklung	13
Tab. 3	Sensible Phasen der Thalidomid-Embryopathie	25
Tab. 4	Geschätzte zusätzliche Anzahl von Individuen mit erblichen Defekten unter 1 Million Neugeborenen in der nächsten Generation verursacht durch 1 Rad Strahlenbelastung	46
Tab. 5	Wirkungen der Strahlen auf sich entwickelnde menschliche Lebewesen in utero	49
Tab. 6	Belastungen in der Schwangerschaft	81
Tab. 7	Strahlenexposition bei Untersuchungen	84
Tab. 8	Tabellarische Auflistung der eingegangenen Fragebögen	85
Tab. 9	Absolute Indikation für eine Interruptio	113
Tab. 10	Relative Indikation für eine Interruptio	114
Tab. 11	Einfalldosis am Feten bei folgenden Untersuchungsmethoden	127

1. EINLEITUNG

In den letzten Jahren trat zunehmend das Problem der Gefährdung ungeborenen Lebens durch exogene Einflüsse in den Mittelpunkt des öffentlichen Interesses. Die Medien haben diese Problematik in vielfältiger Weise aufgegriffen und dargestellt. Rundfunk, Fernsehen und vor allem Zeitschriften befaßten sich mit dieser Thematik. Oft führte diese Flut von mehr oder weniger wissenschaftlichen Berichten zu einer Verunsicherung der Frauen und vor allem der werdenden Mütter.

In zunehmendem Maße werden heute genetische Beratungsstellen aufgesucht, um ein eventuelles Risiko für das ungeborene Kind abzuklären. Der Anteil der Beratungsgespräche, die sich mit teratogenen Einflüssen befassen, ist stark angestiegen.

Der zum Schlagwort gewordene Begriff "Teratogen" bezeichnet einen Stoff oder einen auf das ungeborene Kind einwirkenden Umweltfaktor, welcher Abnormitäten der Gestalt oder der Funktion des Organismus des ausgesetzten Feten hervorruft. Teratogene Einflüsse auf das Ungeborene können sowohl chemischer Natur (z. B. Arzneimittel, Umweltchemikalien, Genußmittel), physikalischer Natur (z. B. Röntgenstrahlen, Hyperthermie) als auch belebt (z. B. Rötelvirus) sein.

Die genetischen Beratungsstellen werden mit einer Vielzahl von möglicherweise schädigenden exogenen Einflüssen, die auf das ungeborene Kind einwirken, konfrontiert. Eine Auskunft über eine eventuelle Schädigung des Kindes kann erst nach detaillierter Untersuchung des Einzelfalles, nach Rücksprache mit Herstellerfirmen, nach strahlenbiologischen Gutachten etc. gegeben werden.

In vielen Fällen zeigt sich, daß noch keine genauen Erkenntnisse über die Wirkungsweise von Medikamenten oder Umweltchemikalien vorliegen. Umfangreichere Untersuchungen, die mehr Klarheit über Auswirkungen von exogenen Einflüssen auf eine Schwangerschaft und das ungeborene Kind bringen, sind dringend nötig.

2. Literaturübersicht

In diesem Abschnitt folgt eine Zusammenstellung möglicherweise schädigender Noxen, die sowohl vor als auch während der Schwangerschaft teratogene Auswirkungen auf das ungeborene Kind haben können.

Die Übersicht zitiert verschiedene Literaturquellen zum Thema, ausgehend von der Darstellung eines normalen Schwangerschaftsverlaufes.

Berücksichtigt wurden neben Medikamenten, Alkohol, ionisierende Strahlen, Drogen, Nikotin und Chemikalien auch Infektionskrankheiten und Grundkrankheiten der Mutter.

Verschiedene Untersuchungsmethoden zur Prüfung auf Embryotoxizität bilden den Abschluß der Darstellung.

2.1. Risiko für kindliche Entwicklungsstörungen als Indikation einer genetischen Beratung

Genetische Beratungsstellen wollen den Eltern helfen, das Risiko für eine Entwicklungsstörung eines zukünftigen Kindes nach Einwirkung teratogener Noxen, verwandtschaftlicher erblicher Vorbelastung etc. abzuschätzen.

Dabei wird die Frage nach Schädigungsmöglichkeiten für die Nachkommen durch exogene Noxen zunehmend häufiger gestellt.

In den Industrieländern besteht derzeit ein sog. Basisrisiko von 2 - 4 % bei allen schwangeren Frauen, daß das Kind geschädigt zur Welt kommt. (90)

Einzelne Gruppen müssen mit einem erhöhten Risiko rechnen, ein geschädigtes Kind zu bekommen. Folgende Faktoren spielen dabei eine Rolle:

- Alter der Mutter
- Alter des Vaters
- Blutsverwandtschaft
- Einwirkung mutagener Noxen (sowohl auf Mutter als auch auf Vater) vor einer Schwangerschaft
- Beeinträchtigung der kindlichen Entwicklung während der Schwangerschaft durch teratogene Noxen
- Genetisch bedingte Erkrankungen in der Familie

Von den angeborenen Entwicklungsstörungen sind nach allgemeinen Erfahrungswerten (45), (67)

- 20 % auf Genmutationen
- 10 % auf Chromosomenmutationen
- 5 - 10 % auf exogene Ursachen zurückzuführen
- 60 - 65 % nicht eindeutig zu klären.

Die exogenen Ursachen sollen sich wie folgt unterteilen (45):

- Strahlenbelastung 2 %
- Infektionen 2 - 3 %
- Stoffwechselkrankheiten 1 - 2 %
- Arzneimittel 2 - 3 %

Allerdings haben angeborene Entwicklungsstörungen meist mehrere Ursachen, sie entstehen aus einem Zusammenwirken verschiedener Faktoren (48).

Die Ausbildung einer Störung kann vom Genotyp des Einzelnen abhängen. Bestimmte Genkombinationen verhindern bzw. begünstigen das Auftreten einer durch exogene Noxen hervorgerufene Entwicklungsstörung.

Unterschiedliche Befunde über das Thalidomid-Risiko bei europäischen und japanischen Frauen könnten auf den rassenbedingten unterschiedlichen Genotyp zurückzuführen sein (45).

2.2. Schädigende Einflüsse vor der Schwangerschaft - Mutagene Noxen -

Mutagene Noxen verändern die genetischen Information. Materielles Substrat der genetischen Information ist der DNS-Anteil der Chromosomen, der in Form einer Gen- oder einer Chromosomenmutation verändert werden kann. Eine Mutation, die in einer Keimzelle aufgetreten ist, kann eine Erbkrankheit zur Folge haben. Mutationen treten mit unterschiedlicher Häufigkeit spontan auf, ohne daß im jeweiligen Fall die Ursache für ihre Entstehung erkennbar wird. Man spricht von der spontanen Mutationsrate, die, wie bekannt ist, mit zunehmenden Lebensalter steigt. Diese kann auch unter dem Einfluß zusätzlicher mutagener Faktoren erhöht werden. Als mutagene Faktoren kommen ionisierende Strahlen und chemische Substanzen in Frage. (19), (93).

Ionisierende Strahlen

Der Mechanismus der mutagenen Strahlenwirkung beruht auf der Energie, die von der Zelle absorbiert wird und die über Anregungen und Ionisationen zu chemischen Veränderungen führt, u. a. eben auch zu Veränderungen der DNS. (93)

Das Mutationsrisiko steht in linearer Abhängigkeit zu der Strahlendosis. Dabei hat die gleiche Dosis bei fraktionierter Anwendung geringere Effekte als bei einmaliger Exposition. (19) (93)

Die verschiedenen Stadien der Keimzellenentwicklung zeigen gegenüber Strahlen unterschiedliche Empfindlichkeit. Das größte Mutationsrisiko weisen in der Oogenese die reifen Oocyten kurz vor und kurz nach der Befruchtung auf. In der Spermatogenese sind davon besonders die postmeiotischen Stadien betroffen, Spermatiden und Spermien. Die prämeiotischen und meiotischen Zellen der Spermatogenese können

bei höherer Strahlenbelastung so geschädigt werden, daß eine Sterilität eintritt. Die Sterilität kann - in Abhängigkeit von der Dosis - Monate bis Jahre dauern. Das Mutationsrisiko ist zwar in der Regenerationsphase nicht mehr so hoch, da Mutationen der Spermatogonien in den folgenden Teilungsstadien auch eliminiert werden können, es ist aber noch vorhanden. (93)

Chemische Substanzen

Zu den chemischen Substanzen mit mutagener Wirkung gehören sowohl natürlich vorkommende Stoffe, wie z. B. Schwermetalle und Aflatoxine, als auch Industrieprodukte, wie z. B. Pestizide und bestimmte Arzneimittel.

Es handelt sich in erster Linie um alkylierende Verbindungen, um Nukleinsäuremetabolite und um Substanzen, die Komplexe mit der DNS bilden. Die mutagene Wirkung dieser Substanzen hängt nicht nur von der chemischen Struktur ab, die ihnen erlaubt, entsprechend ihrer Reaktivität mit der DNS zu reagieren, sondern möglicherweise auch von der Einwirkdauer. Wie Beobachtungen z. B. bei Myleran- und Imurektherapie (93) gezeigt haben, kann sich bei längerfristiger Exposition die mutagene Wirkung von kleinen Einzeldosen auch addieren - im Unterschied zu den strahlungs-genetischen Befunden. (99) (93)

Konsequenzen für die genetische Beratung

Für die Beratung bei mutagener Belastung ergeben sich folgende Konsequenzen: Es wird empfohlen, nach Mutageneinwirkung eine konzeptionsfreie Zeit von etwa drei Monaten einzuhalten, um so zu vermeiden, daß eine in einer besonders sensiblen Phase getroffene Keimzelle zur Befruchtung gelangen kann (93).

Eine Amniozentese wird empfohlen, wenn bis ca. 8 Wochen vor oder in den ersten Wochen nach Beginn der Schwangerschaft eine Bestrahlung mit sehr hohen Dosen erfolgt ist, und wenn die Gefahr besteht, daß die inneren Geschlechtsorgane im Strahlengang lagen.

Die pränatale Diagnostik ermöglicht, Chromosomenaberrationen zu erkennen, Genmutationen lassen sich damit nicht diagnostizieren.

In Tierversuchen hat sich gezeigt, daß die spontane Mutationsrate für rezessive Mutationen bei einer Strahlendosis von 32 rem verdoppelt wird (93). Eine Gonadenbelastung von 8 rem wird also die spontane Mutationsrate um 25 Prozent erhöhen. Diese Erhöhung hält man für maximal vertretbar.

Bei den üblichen diagnostischen Röntgenuntersuchungen ist mit einer Gonadenbelastung dieser Größenordnung nicht zu rechnen. Sie wird nur in Ausnahmesituationen, z. B. bei Angiographien, erreicht. (93)

2.3. Schädigende Einflüsse während der Schwangerschaft - Teratogene Noxen -

Teratogene Noxen schädigen die intrauterine Entwicklung nach der Befruchtung. Während der Organogenese können sie Fehlbildungen induzieren, die nicht erblich sind. Das Fehlbildungsmuster ist abhängig von der kritischen sensiblen Phasen der Organogenese, die durch die teratogenen Noxen belastet wurden.

Teratogene Effekte können von ionisierenden Strahlen, Pharmaka, Chemikalien, Infektionskrankheiten, Alkohol, Drogen usw. ausgelöst werden.

Ionisierende Strahlen. Die strahlenempfindlichste Phase während der Schwangerschaft ist die Präimplantationsphase. Schon eine Strahlenbelastung von 10 rem kann eine Nidation und Weiterentwicklung der Frucht verhindern. Während der Organogenese können Strahlenbelastungen dieser Größenordnung zu Fehlbildungen führen. Bei einer embryonalen Strahlenbelastung von 10 rem und mehr ist die Indikation zu einem Abbruch der Schwangerschaft anerkannt. (94)

Pharmaka. Eine klare Beziehung zwischen der teratogenen Eigenschaft eines Pharmakons und molekularer Struktur oder pharmakologischem Wirkungsmechanismus ist bis heute nicht bekannt.

Arzneimittel, die ausgeprägt Veränderungen im Nukleinsäurestoffwechsel und bei der Proteinbiosynthese verursachen, wie z. B. Zytostatika, können teratogene Wirkungen hervorrufen.

In der Reihe der Pharmaka, für die eine teratogene Wirkung bei der menschlichen Embryogenese nachgewiesen ist, stehen Zytostatika, Thalidomid, Alkohol bei Abusus und mit Einschränkung die Sexualhormone. Androgene und Progestagene können bei entsprechender Applikationszeit zu einer Maskulinisierung weiblicher Feten führen. Im übrigen ist die teratogene Wirkung der Östrogene und Gestagene heute noch

fraglich. Sie gehören in die Reihe der Pharmaka, die in den Verdacht potentieller teratogener Wirksamkeit geraten sind. (29, 30, 32, 77, 90)

Tabelle 1

Pharmaka, die für den Menschen möglicherweise teratogen sein können (4, 39, 40, 93)

- Anästhetika (z. B. Halothane)
- Antihistaminika
- Amphetamine
- Antibiotika (z.B. Chloramphenicol, Tetracycline, Aminoglykoside, Sulfonamide)
- Antimalariamittel (Chinin)
- Antikoagulantien (Cumarinderivate)
- Antiepileptika
- Antimykotika (z.B. Griseofulvin)
- Androgene und Anabolika
- Orale Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoffe)
- Drogen (z.B. Heroin)
- Psychopharmaka (z.B. Imipramin, Lithium, Barbiturate, Benzodiazepine)
- Weibliche Sexualhormone
- Vitamine (z.B. Vitamin A und K)
- Radio-Isotope (z.B. Jodpräparate)
- Schmerzmittel (z.B. Paracetamol,)

Bei der Frage nach der möglichen teratogenen Wirkung einer Noxe sollte nicht vergessen werden, daß in vielen Fällen eine Erkrankung der Mutter vorliegt, die als solche ein Kind in seiner Entwicklung schädigen kann. So müssen auch traumatische Prozesse, hohes Fieber, Vitaminmangel (z.B. Folsäure), Vitaminüberdosierungen (z.B. Vitamin A, K und D), Virusinfektionen (z.B. Röteln, Cytomegalie, Varizellen), Stoffwechselentgleisungen (z.B. Diabetes, Hyper- und Hypothyreismus) berücksichtigt werden.

Außerdem müssen noch andere Einflüsse zur Beurteilung einer eventuellen Teratogenität eines Agens beachtet werden. Kindliche Mißbildungen hängen von der Zeit der Einwirkung, von der Dosierung des Agens, dem Genotyp des Organismus, von Wechselwirkungen mit anderen Umweltfaktoren ab. (32)

2.3.1. Zeitpunkt der Einwirkung der Noxe

In der Embryonalentwicklung durchläuft jedes Organ eine bzw. mehrere "sensible Phasen".

Diese sog. "sensiblen Phasen" bezeichnen Entwicklungsabschnitte in der Embryonalentwicklung, in denen bestimmte Organe besonders störanfällig sind.

Je nach Stand der Embryonalentwicklung können exogene Einflüsse den Tod, Mißbildungen unterschiedlichen Schweregrades, Entwicklungsretardierung oder funktionelle Defekte auslösen.

In der Zeit zwischen Befruchtung und der Implantation können keine Mißbildungen ausgelöst werden; eine Schädigung der Frucht führt zum Absterben. Die anschließende Entwicklungsphase (3. - 6. Woche post ovulationem), in der die Organanlagen entstehen, ist besonders empfindlich. Teratogene Noxen können Mißbildungen unterschiedlichen Grades hervorrufen. Zum Beispiel kann eine Anenzephalie, die entsteht, wenn sich die Neuralrinne nicht im Kopfbereich zum Neuralrohr schließt, nur vor dem 23. Tag der Entwicklung p. o. induziert werden (9) (45).

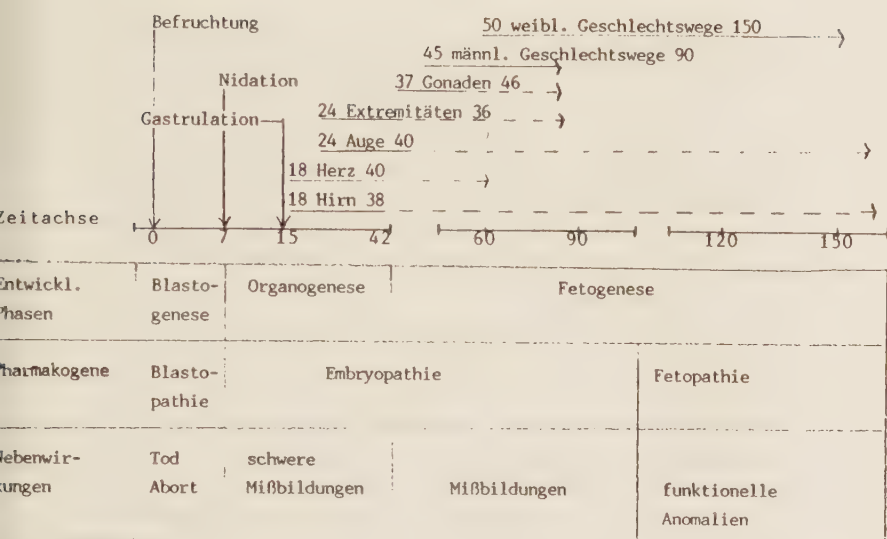
Mit dem Beginn der Fetalzeit (die Organe sind alle angelegt) endet die sensible Phase für gröbere Mißbildungen (beim Menschen ab dem 3. Schwangerschaftsmonat).

Funktionsstörungen der Organe und Entwicklungsrückstand können jedoch noch von Teratogenen hervorgerufen werden.

Vor der Geburt reagiert der Fetus ähnlich wie ein Neugeborenes; da jedoch die Organe noch nicht voll ausgereift sind, können heftigere Reaktionen auf einwirkende Noxen z. B. Medikamente, auftreten.

Zeitplan der Organentwicklung (38)

Tab. 2



2.3.1.1. Darstellung eines normalen Schwangerschaftsverlaufes

Die Kenntnis besonders der Organentwicklungszeiten des Kindes läßt angeborene Schädigungen der entsprechenden Entwicklungsphase zuordnen und so auch teratogene Einwirkungen in diesen besonders sensiblen Phasen vermeiden.

Eine Schwangerschaft kann man in drei Abschnitte einteilen: (29)

1. Blastemzeit (1. - 15. Tag post conceptionem):

Sie reicht von der Befruchtung bis zum ersten Herzschlag. Die Frucht wird ausschließlich durch Diffusion ernährt. Jetzt gilt noch das "Alles-oder-nichts-Gesetz": Eine Einwirkung einer Noxe auf den Embryo führt entweder zum Absterben der Frucht, oder die Schädigung wird durch Zellverschiebungen vollständig eliminiert.

2. Embryonalzeit (2. Woche - Ende 4. Monats):

ist besonders empfindlich für teratogene Noxen. Die Versorgung der Frucht erfolgt über die Blutzirkulation. Schädigungen können zu Störungen des Organaufbaus, also zu Mißbildungen der einzelnen Organe führen.

3. Fetalzeit (5. Monat - Geburt):

Schädigungen führen hauptsächlich zu funktionellen Anomalien (wie z. B. Enzymdefekten) und Störungen der Organfunktionen.

Jede Embryonalentwicklung für sich zeigt eine große Variabilität. Die Zeitangaben stellen also immer nur Mittelwerte dar. Vor allem beim Menschen ist es schwierig, genaue Zeitbestimmungen zu machen. Als Richtwerte kann man für den 2. - 3. Monat $\pm 1/2$ Woche und für die Fetalzeit ± 1 Woche annehmen (45, 57.).

Schwangerschaftsverlauf in Kurzform:

1. Woche

30 Stunden nach der Befruchtung findet die erste Zellteilung statt. Am 3. Tag ist das Stadium der Morula erreicht (16 Zellen). Die Morula tritt aus dem Eileiter in die Gebärmutter über. Aktive Vorgänge teilen den Embryo in Trophoblast und Embryoblast. Am 6. Tag heftet sich der Embryo mit dem Trophoblasten im Uterus fest.

2. Woche

Trophoblast entwickelt sich und dringt mit Zotten in die Uterusschleimhaut ein. Am Ende der 2. Woche ist die Implantation abgeschlossen. Die Bildung von Amnion und Dottersack beginnt. Der Embryo besteht aus zwei Zellschichten, Anlage des Neuralgewebes ist erkennbar.

Größe: 0,2 mm

3. Woche

Stoffaustausch zwischen Embryo und Mutter findet über die Plazenta statt. Blutgefäße bilden sich, kernhaltige Blutzellen werden im Dottersack gebildet. Die Neuralgrube schließt sich zum Neuralrohr, Grobeinteilung des Gehirns erscheint am vorderen Teil des Neuralrohrs. Erste Somiten entstehen, das schlauchartige Herz schlägt vereinzelt. Als Organanlagen treten Lunge, Darm, Leber, Ohr, Auge, Niere, Schilddrüse und Muskulatur in Erscheinung.

Größe: 2 mm

4. Woche

Erste Hirnnerven und Ganglien sind vorhanden, alle Somiten sind vollständig ausgebildet, der Blutkreislauf schließt sich. Der Herzschlauch unterteilt sich und kontrahiert rhythmisch. Extremitätenanlagen sind als Knospen zu erkennen. Kieferwülste bilden sich aus. Augen- und Ohrengrube entstehen, die Nierenentwicklung geht weiter.

Als neue Anlagen sind Adenohypophyse, Luftröhre, Pankreas, Magen und Zunge zu beobachten.

Größe: 5 mm

5. Woche

Rückenmark differenziert sich heraus, im Auge wird die Retina gebildet, Linsenbläschen entsteht, Pigment tritt auf. Das Gehirn ist größtenteils angelegt. Kopf und Gliedmaßen werden mit Blutgefäßen versorgt, die Muskeln bilden sich aus. Knochenbildung in Gliedmaßen ist erkennbar, Knorpelbildung in der vorderen Wirbelsäule beginnt. Der Darm ist unterteilt, die Haut bekommt eine zweite Zellschicht, die Lunge verzweigt sich.

Neuanlagen sind Neurohypophyse, Parathyreoidea, Epiphyse (Zirbeldrüse), Harnleiter, primitive Genitalleiste, Gallenblase, Milz und Thymus.

Größe: 12 mm

6. Woche

Kopfentwicklung dominiert: Vorderhirn, Hirnhäute; Nervus opticus wandert in die Augen ein, Augenlider entstehen, äußeres Ohr ist erkennbar.

Das Herz ist jetzt in vier Kammern unterteilt, die Blutbildung findet in der Leber statt. Die Finger haben sich getrennt, ableitende Genitalgänge erscheinen, Urkeimzellen wandern in die Genitalleisten ein, welche sich zur Keimdrüse entwickeln.

Als neue Anlagen erscheinen die Milchdrüsen, Speicheldrüsen, Mittelohr, Hornhaut des Auges.

Größe: 23 mm

7. Woche

Schwanzknospe degeneriert, Zehen sind frei, in den Gliedmaßen beginnt die Verknöcherung, Schädelskelett entwickelt sich. Hauptarterien verzweigen sich, die endgültige Niere differenziert sich, der Magen ist ausgebildet. Das Lumen des Zwölffingerdarms ist vorläufig mit Epithelzellen gefüllt. (Wenn dieser Zustand bleibt, spricht man von "Duodenalstenose" oder "-atresie", siehe Thalidomid).

Größe: 30 mm

8. Woche

Das Gesicht bildet sich, die Wirbelsäule verknöchert, die Muskeln sind ausgebildet und innerviert, der Darm zeigt erste Zotten. Jetzt ist das Geschlecht des Embryos erkennbar: Hoden, bzw. Eierstöcke entstehen. Die Schilddrüse bildet Follikel.

Neuanlagen sind Lymphknoten und Tastkörperchen.

Größe: 40 mm

9. Woche

Die Augen schließen sich, das Rückenmark ist fertig, erste Reflexe sind auslösbar. Die Epidermis ist mehrschichtig.

Anlagen von Nägeln, Haaren und Zähnen und der Vagina sind erkennbar. Die Niere nimmt ihre Funktion auf.

Größe: 50 mm

10. Woche

Äußere Genitale werden ausgebildet, das Gehirn ist fertig, die Retina vielschichtig. Die Erythrocyten sind kernfrei, der Thymus erkennbar. Die glatte Muskulatur ist vorhanden, der Darm funktionstüchtig. Die Lunge ist ausgebildet, die Lippen entstehen.

Größe: 60 mm

12. Woche

Geschlechtsunterschiede sind deutlich erkennbar, die Nase bildet sich, die Gallenblase funktioniert. Die Blutbildung erfolgt nun im Knochenmark.

Größe: 60 - 80 mm

4. Monat

Die Organe sind alle vorhanden, das Gesicht ausgebildet, die Behaarung angelegt. Die Muskulatur kann spontan aktiv werden.

Größe: 14 cm

5. Monat

Kindliche Bewegungen können von der Mutter wahrgenommen werden. Augenbrauen sind vorhanden. Die endgültigen Proportionen der Gliedmaßen sind erreicht.

Größe: 19 cm

6. Monat bis Geburt

Der Fet nimmt an Größe und Gewicht zu bis zur Geburt. Durchschnittswerte: Größe von 36 cm und Gewicht von 3500 g. Ab dem 6. Monat treten die Anlagen der zweiten Zähne auf.

Im 7. Monat öffnen sich die Augenlider wieder, die Retina ist lichtempfindlich.

Ab dem 8. Monat funktioniert der Tastsinn (Gehörsinn erst nach der Geburt).

Die Plazenta kann eine Oberfläche bis zu 14 m^2 ausbilden. Die Blutkreisläufe von Mutter und Kind sind getrennt. Jedoch können nahezu alle Stoffe durch die Plazenta hindurchtreten.

2.3.1.2. Stoffaustausch Mutter und Kind Pharmokokinetische Beziehungen

Der Stoffaustausch Mutter - Kind kann transplazentar (über die Plazenta) oder paraplazentar (über die Eihäute) erfolgen.

Der Haupt-(Pharmaka)-austausch erfolgt transplazentar, Barriere hier ist die Plazenta, Transportmittel das Blut. Beim paraplazentaren Transfer müssen Eihäute, Haut, Lungen, Darm und Nieren überwunden werden, das Transportmittel ist das Fruchtwasser. (29)

Die Passage eines Stoffes erfolgt hauptsächlich durch Diffusion, wobei am leichtesten Stoffe mit einem Molekulargewicht unter 600, geringer Proteinbindung, guter Lipidlöslichkeit und geringem Ionisationsgrad passieren können.

Außerdem spielt der Konzentrationsgradient eine wichtige Rolle. Eine passive Diffusion strebt immer einen Konzentrationsausgleich an.

Darüberhinaus finden an Membranen auch durch spezifische Membranstrukturen vermittelte Stofftransporte statt.

Dazu gehören der aktive Transport, die mit Carrier vermittelte Diffusion, die Pinocytose und der Durchtritt durch Membranporen. (28)

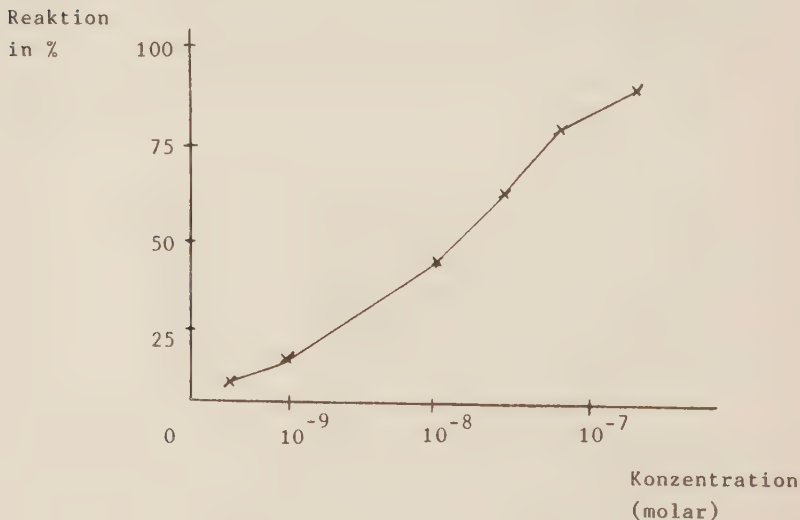
2.3.2. Dosierung und Applikationsdauer

Mit sog. "Dosis-Wirkungs-Kurven" wird die embryotoxische Wirkung eines Medikamentes eingeschätzt. Die aus Versuchsreihen ermittelte Abhängigkeit der Wirkung von der Dosis bzw. Konzentration eines Pharmakons ist für jede Substanz eine charakteristische Funktion. Die graphische Darstellung dieser Funktion ergibt die Dosis-Wirkungs-Kurve.

Auf der Abszisse wird die Dosis bzw. Konzentration im logarithmischen Maßstab aufgetragen, die Ordinate wird in 0 - 100 % eingeteilt, wobei sich hier die Reaktion in Prozent des maximal möglichen Ergebnisses ablesen läßt.

Beispiel aus der experimentiellen Medizin:

Konzentration-Wirkungs-Kurve von Acetylcholin am isolierten Ileum des Meerschweinchens (45)



In Tierversuchen wird die sog. Dosis-Letalitäts-Kurve ermittelt. Hier wird die akute Toxizität eines Pharmakons geprüft. Die Dosis, bei der 50 % der Tiere sterben, wird als LD 50 bezeichnet. Eine LD 100 kann nicht exakt ermittelt werden, da der genaue Punkt, wo die Konzentration nicht mehr mit dem Leben vereinbar ist, sich nicht genau darstellt.

Diese Dosis-Wirkungs-Kurven sind von den Umweltbedingungen abhängig. Zum Beispiel können Temperaturänderungen die Wirkungen erheblich beeinflussen.

Der Anstieg der Kurve kann so steil sein, daß der Eindruck einer Alles-oder-Nichts-Reaktion entsteht. Dieser Verlauf ist besonders gefährlich, da die Wirkung des Stoffes schlagartig einsetzt.

Der Reaktionstyp hängt von der Art des teratogenen Agens, dem Zeitpunkt der Applikation, der Applikationsart und dem Genotyp ab.

Aus diesen Parametern kann man ablesen, wie sich eine Substanz bei bestimmter Dosierung im menschlichen Organismus verhält. Bei Thalidomid z. B. hat sich bei einer Dosiserhöhung keine Zunahme der Mißbildungsrate gezeigt. Phenobarbital und Salicylate zeigen ihre Teratogenität erst bei bestimmter Akkumulation (im Tierversuch) (77).

Mit der Applikationsdauer steigt meistens die Konzentration im Organismus an, da viele Pharmakogene nur sehr langsam wieder ausgeschieden werden.

2.3.3. Genotyp des Organismuses

Wie bereits erwähnt, hängt die Ausbildung einer Embryo- bzw. Fetopathie auch vom Genotyp ab. Ein und dieselbe Noxe ruft unter sonst gleichen Bedingungen (Dosis, Zeitpunkt) nicht immer dieselbe Entwicklungsstörung hervor.

Bei Thalidomid war zu sehen, daß bei europäischen und japanischen Frauen unterschiedliche Empfindlichkeitsgrade festzustellen waren, so daß dies eventuell mit dem rasenbedingten unterschiedlichen Genotyp zu erklären wäre. (45)

Eine Mißbildungsrate von 100 % , die von einem teratogenen Agens hervorgerufen wird, ist kaum zu beobachten. Es spielen zahlreiche Faktoren zusammen, um eine Entwicklungsstörung hervorzurufen.

Schon allein die Implantationsstelle im Uterus kann über das Schicksal des Embryos entscheiden, ob eine Noxe teratogene Schäden auslöst oder nicht. Beweise hierfür sind eineiige d.h. genetisch identische Zwillinge, von denen nur einer mißgebildet ist. (45)

2.3.4. Spezifität des einwirkenden Agens

Im Tierversuch wurden 800 Teratogene (46, 78) nachgewiesen. Beim Menschen beobachtete man nur etwa 20 als sichere oder wahrscheinliche Teratogene.

Die Zahl ändert sich jedoch ständig. Entsprechend hohe Dosierung kann das eine oder andere Medikament zum Teratogen für den Menschen werden lassen.

Ständig kommen neue Stoffgruppen und Medikamente in Verdacht teratogen zu wirken. Ein Bericht einer Tagung aus Chicago warf die Frage auf "Ein neues Contergan?" (27)

Kinder von Müttern, die mit einem Schädlingsbekämpfungsmittel in Kontakt gekommen sind, sterben nach der Geburt. Bis jetzt sind sechs Fälle bekannt. Die Kinder leiden unter Anus imperforatus, renale Agnesie, postaxiale Polydaktylie, Nageldysplasien, Gesichtsmißbildungen, multiple Frenula des Zahnfleisches, Hamartoblastom im Hypothalamus.

2.3.5. Gegenseitige Wechselwirkungen verschiedener Stoffe und Noxen

Die Teratogenität eines Wirkstoffes wird manchmal durch gegenseitige Beeinflussung der Substanzen bzw. der einwirkenden Noxen erhöht.

Z. B. erhöht Phenobarbital die Wirkung von Diphenylhydantoin, Cortison potenziert die Wirkung der Röntgenstrahlen, ebenso wie Insulin und Nicotinamid. (51)

Beim Menschen sind diese Wechselwirkungen noch weitgehend unerforscht. Nur etwa bei einem Drittel aller menschlichen Mißbildungen ist nur ein einziger Faktor als Ursache anzunehmen.

(45)

2.4. Die kindliche Entwicklung - schädigende bzw. verdächtige Faktoren sind:

2.4.1. Medikamente in der Schwangerschaft

Eine Pharmakotherapie während einer Schwangerschaft sollte folgende Gesichtspunkte berücksichtigen:

- Unterlassung jeder unwichtigen Therapie
(Eine Umfrage belegte, daß etwa 80 % der Schwangeren Medikamente einnehmen) (29, 78)
- Beachtung des Zeitplanes der Organentwicklung
- Auswahl des "richtigen Medikamentes"

Die Pharmakokinetik des Feten ist anders als die der Mutter. Er kann nicht in gleicher Weise die Stoffe metabolisieren, die Nieren arbeiten nur in begrenztem Umfang. (20, 36, 38, 39, 43, 44)

Als teratogene Medikamente werden von verschiedenen Autoren auch unterschiedliche Substanzen genannt. Nachgewiesen teratogen wirken: (42)

1. Thalidomid

Thalidomid wurde nach der Katastrophe umfangreichen Untersuchungen unterzogen. Es bestätigte sich das Ergebnis, daß Thalidomid bei den meisten Säugern wie Mäuse und Ratten nicht teratogen wirkt: bei Kanninchen zeigt es erst bei 100fach erhöhter Dosis seine Wirkung. Dieses Resultat ließ damals Thalidomid als harmloses Schlafmittel auf den Markt kommen (23). Außerdem zeigte sich, daß die Einnahme zu bestimmten Zeiten in der Frühschwangerschaft auch spezielle Mißbildungen der Kinder hervorrief. (45, 59)

Die sog. sensible Phase erstreckt sich vom 35. bis 50. Tag p. m. (post menstruationem) (44) bzw. vom 27. bis 40. Tag post conceptionem (32, 77).

Tabelle 3

Sensible Phasen der Thalidomid-Embryopathie (45)

Tag p. m.	Typ der Mißbildung
34 - 38	Deformität der Ohrmuschel (Anotie, Mikrotie), Lähmung des Nervus facialis, seltener Lähmun- gen des Hirnnerven III, IV und VI, Verdoppelung des Daumens,
37	Aplasie des Daumens bei erhaltenem Radius,
38 - 40	Fehlen oder fast vollständiges Fehlen der Arme,
41 - 43	Analatresie, Nierenmißbildungen,
43 - 45	Schwere Armmißbildung, Fehlen der Beine, Herz- mißbildungen, Duodenalatresie, Duodenalstenose, Gallenblasen-Aplasie,
44 - 47	Schwere Beinmißbildungen (Femur- und Tibia-Apla- sie), Herzmißbildungen,
50	Triphalangie des Daumens, Rektumstenose, Analstenose,

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Mißbildung schwankt zwischen 50 - 100 %.

Prof. Dr. med. Gleiss (23) stellte in seiner Analyse Faktoren zusammen, die bei Thalidomideinnahme die Teratogenität beein-
flussen:

bremsend wirken:	Fieber, Röntgenstrahlen, Nikotin,
Stimulierend wirken:	Psycholabilität, Dauerstress, hormonelle Fehlsteuerung, Hormontests in der Schwan- schaft, UV-Strahlen, Blutgruppe B oder rhesus-negativ,

2. Hormone

Androgene und Anabolika sind in der Gravidität absolut kontraindiziert. Sie können zu einer Virilisierung weiblicher Feten, zur vorzeitigen Skeletteifung und zur Reduktion des Geburtsgewichtes führen (29).

Die Virilisierung besteht in einer Klitorisvergrößerung und einer Fusion der Labien.

Die Klitorisvergrößerung wurde bei Medikation ab der 12. Embryonalwoche, die Fusion der Labien zwischen 7. bis 12. Embryonalwoche beobachtet. (45)

Untersuchungen zufolge kann man eine exogen induzierte Vermännlichung weiblicher Feten vor der 7. Embryonalwoche ausschließen (45).

Die meisten beobachteten Fälle traten nach Anwendung hoher Dosen von Androgenen wegen Mamma-Karzinom und bei Anwendung von Progestagenen (Ethisteron, Norethisteron) im Fall eines drohenden Aborts (in der 50er Jahren) auf. Neuere Progestagene scheinen weniger gefährlich zu sein (46).

Eindeutig kontraindiziert gilt auch die Einnahme von Diäthylstilböstrol, zum Beispiel als "Pille danach", nachdem bei 0,14 - 1,4 % der von der 10. Schwangerschaftswoche exponierten weiblichen Feten hellzellige Adenokarzinome der Vagina oder Cervix uteri im Erwachsenenstadium auftraten. Diese Erkenntnisse sind jedoch noch umstritten (53), (4). Trotz vielfältiger Verdachtsmomente konnte ein eindeutiger ursächlicher Zusammenhang zwischen der Einnahme von Östrogen-Ge-stagen-Präparaten in der Schwangerschaft und einer Schädigung nur für Herz- und Kreislaufmißbildungen erbracht werden (6).

3. Folsäureantagonisten (Zytostatika)

Folsäureantagonisten wirken in erster Linie auf rasch sich teilende Zellen, so auf neoplastisches oder auch embryonales Gewebe.

Vor dieser antimitotischen Aktivität sind während der Organogenese teratogene Effekte zu erwarten.

Eine zytostatische Therapie ist während der ganzen Schwangerschaft kontraindiziert. (53)

Tritt unter zytostatischer Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist eine Interruptio zu erwägen.

Bei Aminopterin, welches als Abortivum eingesetzt worden ist, zeigten sich bei 22 % der aborierten Feten ossäre Mißbildungen (45).

Im 2. und 3. Trimenon einer Schwangerschaft können Zytostatika einen negativen Einfluß auf das Wachstum ausüben, so daß exponierte Neugeborene Untergewicht aufweisen (53).

Methotrexat wirkt ähnlich wie Aminopterin zytostatisch. Hauptsymptome des beobachteten Mißbildungskomplexes waren: fehlende oder verzögerte Verknöcherung des Schädeldaches, eventueller Hydrozephalus, Hypertelorismus, Mikrognathie, Ohrenanomalien und Mißbildungen der Gliedmaßen (46).

Zytostatika besitzen stark mutagene Wirkungen, die vor der Befruchtung die Keimzellen schädigen können und so eine Erbkrankheit induzieren (93).

Um einen Überblick der wichtigsten Medikamente zu bekommen, die eventuell teratogen wirken, folgt eine Zusammenstellung verschiedener Substanzen in Wirkgruppen:

Die Auflistung beinhaltet Medikamentengruppen, die in der Frühschwangerschaft eingenommen, unter Umständen teratogen wirken können, bzw. deren Wirkung noch umstritten ist. (6) (39) (42) (44) (45) (46) (47) (53) (54) (55) (77) (99) (104)

Analgetika

Nach Einnahme von größeren Mengen Acetylsalicylsäure kann es zu einem verminderten Geburtsgewicht und einer erhöhten Totgeburtsrate kommen. Acetylsalicylsäure hemmt wie alle Prostaglandinsynthese-Hemmer die Wehentätigkeit des Uterus (6) (32). Die gerinnungshemmende Wirkung der Acetylsalicylsäure kann zu vermehrten Blutverlusten intra und post partum führen. Gelegentlich werden bei Feten Magen-Darm-Blutungen festgestellt (6) (32) (45).

Zwar ist die erhöhte Blutungsneigung von der Einnahmedosis abhängig, sie hält aber schon bei einer Menge von 0,5 g Acetylsalicylsäure, das entspricht einer Tablette Aspirin, 24 Stunden an (6).

Paracetamol kann nach dem heutigen Wissensstand als relativ gut verträgliche Substanz angesehen werden. Es wird jedoch davor gewarnt, Paracetamol bei Leberschäden einzunehmen (6). Wird Paracetamol in hoher Dosierung an die Mutter verabreicht, so muß für den Feten mit Nierenschäden, die bis zum Nierenversagen gehen können, gerechnet werden. (6)

Metamizol kann bei Erwachsenen eine Schädigung des Knochenmarks auslösen, so daß keine weißen Blutkörperchen mehr gebildet werden und eine Agranulocytose entsteht. Das heißt, es befinden sich keine weißen Blutkörperchen mehr im Blut; die Abwehrkräfte sind erheblich geschwächt. Folge sind schwerste Krankheitszustände mit hohem Fieber (6).

Phenacetin kann vor allem in der Spätschwangerschaft zur Methämoglobinbildung bei Neugeborenen führen, und somit eine Atemnot des Kindes zur Folge haben (6).

Antibiotika

Aminoglykoside sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Dies wird durch ihre nephro- und ototoxische Wirkung begründet (z.B. Streptomycin, Kanamycin). Die sensible Phase dürfte in der 4. Embryonalwoche beginnen und reicht über die ganze Zeit der Schwangerschaft.

Tetracycline werden beim Feten in den sich entwickelnden Röhrenknochen und Zähnen abgelagert; die Einlagerung in den Zähnen führt zu Verfärbungen: graubraun, gelb, braun. Die ersten Zähne sind in ihrer Kalzifizierungsphase betroffen bei Gabe ab Ende des 4. Schwangerschaftsmonates bis 11. - 14. Monat nach der Geburt; die zweiten Zähne von kurz vor der Geburt bis zum 8. Lebensjahr.

(12) (22) (29) (31) (32) (56) (62) (75) (77) (79) (89)

Chloramphenicol kann bei Schwangerschaftsende das sog. "Grey-Syndrom" hervorrufen, das sich in kardiovaskulären Kollapszuständen äußert. Vermutlich wirkt es jedoch auch beim Menschen embryotoxisch und kann einen hemmenden Einfluß auf Wachstum und Entwicklung ausüben (29).

Penicillin, Erythromycin und Cephalosporine gelten als relativ gut verträgliche Antibiotika. (29)

Antidiabetika

Sind eventuell teratogen. Die Literatur zur teratogenen Wirkung ist widersprüchlich (40). Carbutamid und Tolbutamid sollen zu Aborten und Mißbildungen führen.

J. Hüter (40) gibt sie als relative Indikation zur Interruptio an. Dabei ist jedoch zu beachten, daß die Grundkrankheit - Diabetes mellitus - von sich aus das Risiko einer Mißbildung oder eines Abganges erhöht. Orale Antidiabetika, wie Sulfonylharnstoffe und Biguamide, erwiesen sich beim Nager als teratogen. Auch beim Menschen wurden Mißbildungen beobachtet (Anomalien des ZNS, der Augen, des Skeletts und Gaumenspalten).

Die Mißbildungsrate ist aber im Vergleich zu nicht exponierten Kindern von Diabetikerinnen nicht erhöht (53).

Auch wurden keine spezifischen Mißbildungen gefunden.

Antiepileptika

Kinder von epileptischen Müttern, welche im 1. Trimenon der Schwangerschaft mit Antikonvulsiva behandelt wurden, weisen eine etwa 2 - 3 fach höhere Fehlbildungsrate auf verglichen mit normalen Geburten. (41)

Jedoch sollen Kinder von Epileptikerinnen überhaupt eine 2 - 3 fach höhere Mißbildungsrate im Vergleich zu anderen Kindern aufweisen. Die Zahlen schwanken je nach Autor. Es ist zur Zeit noch ungeklärt, ob die erhöhte Mißbildungsrate durch die Epilepsie, die Antiepileptika oder den Komplex Epilepsie-Antikonvulsiva hervorgerufen wird. (32, 41, 45, 62)

Die Teratogenität einzelner Antikonvulsiva ist unterschiedlich beschrieben worden.

Trimethadion und Hydantoine zeigen das größte Risiko, gefolgt von Barbituraten und Primidon; die höchsten Risiken werden nach Kombinationstherapie berichtet.

Hanson und Smith (33, 51, 62) beschrieben zuerst das "fetal hydantoin syndrome", das später zum Ausdruck "Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie" erweitert wurde.

Hauptkennzeichen sind prä- und postnatales Wachstumsdefizit, Mikrozephalie, geistige Retardierung, kraniofaziale Dysmorphie (kurze, breite Nase, Epikanthus, geringer Hypertelorismus, Ptosis, Strabismus, breiter Mund). Seltener werden Lippen/Gaumenspalten, Hypoplasie der Nägel und distalen Phalangen, fingerähnliche Daumen beobachtet.

Trimethadion (Oxazolidin-Typ) zeigt folgende Symptome: Entwicklungsverzögerung, Sprachschwierigkeiten, V-förmige Augenbrauen, Epikanthus, tiefsitzende Ohren mit nach vorne gefalteter Helix, Gaumenanomalien, unregelmäßige Zähne, intrauterine Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, Augenanomalien, Vierfingerfurche. Es wird jedoch keine Nagel- bzw. Phalangenhypoplasie beobachtet. (53)

Antihistaminika

Bei Diphenhydramin lassen sich orale Spaltbildungen nicht ausschließen (88).

Das Risiko wird jedoch nach neueren Untersuchungen als gering eingestuft (33).

Antikoagulantien

Cumarin-Derivate können, wenn sie in der Frühschwangerschaft gegeben werden, folgende Mißbildungen hervorrufen: schwere Hypoplasie der Nasalia, Kalzifizierungspunkte in den Epiphysen, Verkürzung der Endglieder von Fingern und Zehen. Später können sie Störungen des Zentralnervensystems hervorrufen und sind für die Blutungsneigung der Neugeborenen verantwortlich.

Bei den Cumarin-Derivaten ist zu beachten, daß viele Medikamente die gerinnungshemmende Wirkung dieser Mittel verstärken können. Das Risiko für den Embryo ist geringer, wenn keine anderen Mittel dazu genommen werden.

Das Mißbildungssyndrom wird auch als "Warfarin-Embryopathie" bezeichnet. Empfindlichste Periode ist die 6. - 9. Schwangerschaftswoche. Cumarine sind plazentagängig (45) (53) (89) Heparine sind nicht plazentagängig und gelten bei gegebener Indikation als Mittel der Wahl (53).

Anti-Protozoen-Mittel

Chloroquin kann in sehr hohen Dosen oto- und retinotoxisch wirken. (45, 88)

Als Malariamittel ist es in der Schwangerschaft dringend indiziert.

Von Chinin ist eine teratogene, in hoher Dosis auch abortive Wirkung, sowie das Auftreten von akuter hämolytischer Anämien bei Schwangeren und Thrombocytopenien bekannt (53).

Antiparasitika

Bei Metronidazol, Ornidazol und Tinidazol besteht Verdacht auf Teratogenität in der Frühschwangerschaft. Genaue Angaben liegen jedoch nicht vor. (43, 45, 49, 96, 99) Metronidazol wirkt im Tierversuch teratogen. Untersuchungen an großen Kollektiven haben jedoch keinerlei Zunahme von kindlichen Schäden gezeigt.

Bei vaginaler Anwendung werden bis zu 80 % des Wirkstoffes resorbiert, ganz allgemein ist die Resorption aufgrund der erhöhten lokalen Durchblutung in der Schwangerschaft erhöht. (76)

Chemotherapeutika

Bei Sulfonamiden wurden im Tierversuch Mißbildungen und Abort nachgewiesen, weshalb diese Mittel in der Frühschwangerschaft nicht verordnet werden wollen. Es wurden Gesichts- und Zahnanomalien, Gaumenspalten und Skelettdefekte beobachtet. Beim Menschen konnte dagegen kein Zusammenhang zwischen Sulfonamideinnahme in graviditate und kindliche Mißbildungen gefunden werden. (52, 64, 79)

Am Ende der Schwangerschaft verdrängen Sulfonamide das Bilirubin aus seiner Bindung an das Plasmaalbumin, was die Entstehung eines Kernikterus begünstigt. (79)

Gichtmittel

Colchizin als Mitosehemmer ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Beim Menschen wurden noch keine teratogenen Wirkungen beobachtet. (45)

Grippemittel

Chininhaltige Präparate sind in der Schwangerschaft zu vermeiden. (35)
Für die Mütter toxische Dosen führen zum embryonalen Tod.
Bei mißlungenen Abortversuchen sind Mißbildungen beschrieben worden. In niederen Dosen erhöht Chinin die Empfindlichkeit der Uterusmuskulatur auf das wehenauslösende Hormon Oxytocin. (45)

Gynäkologika

Unter den Gynäkologika ist Metronidazol in Verdacht geraten, beim Menschen eine Erhöhung der Mißbildungsrate zu verursachen. Diese Beobachtung bezieht sich auf orale Behandlung. Die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen (1, 45, 53).

Hämostyptika

Somatostatatin ist in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert, da es das Wachstumshormon Somatotropin hemmt. Somatotropinmangel führt zu hypophysärem Zwergwuchs (45).

Hypnotika/Sedativa/Koronarmittel

Unter pflanzlichen Präparaten hat sich bei einer Untersuchung herausgestellt, daß die Belladonna-Alkaloide eine leicht erhöhte Mißbildungsrate verursachen.

Barbiturate stehen, wie oben ausgeführt, in Verdacht, teratogen zu wirken, was jedoch vielfach bezweifelt wird. (45, 62)

Immunsuppressiva

Azathioprin ist im Tierversuch teratogen. Da beim Menschen etwa dieselbe Dosis verabreicht wird, ist äußerste Vorsicht geboten. Azathioprin ist in der Schwangerschaft streng kontraindiziert. (45, 50)

Bei Neugeborenen wurden nach Applikation von Azathioprin gehäuft Lymphopenie, Nebennierenrindeninsuffizienzen, Wachstumsverzögerungen, Chromosomenbrüche und vereinzelt kongenitale Zytomegalien beschrieben (53).

Lebertherapeutika

Podophyllin hemmt die Zellteilung und ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert. (45)

Magen-Darm-Mittel

Bei Domperidon lassen sich Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem nicht ausschließen. Domperidon passiert die Blut-Hirnschranke nicht, diese wird jedoch erst im ersten Lebensjahr entwickelt. (44)

Mineralstoffpräparate

Fluoride sind in hoher Dosierung kontraindiziert, da sie die Zusammensetzung von Skelett und Zähnen verändern. Beim Menschen wurden jedoch keine Mißbildungen nachgewiesen. (45, 53)

Muskelrelaxantien

Chlormezanone ist in einer Untersuchungsreihe in Verdacht geraten, teratogen zu wirken. Die Daten sind jedoch noch zu wenig, um eine verlässliche Aussage treffen zu können. (45)

Narkosemittel

Zur Zeit muß man davon ausgehen, daß bei Anästhesistinnen und weiblichen OP-Personal eine erhöhte Abortrate vorliegt. Leichte Teratogenität kann nicht ausgeschlossen werden (13) (21).

Bei Halothanen wurde eine abortive Wirkung bestätigt (13). Chronische Exposition führt auch zu einer erhöhten Frühgeburtenrate, einer erhöhten Inzidenz kongenitaler Anomalien und zu einer erhöhten Rate an Neugeborenen mit Untergewicht für ihr Gestationsalter (51).

Psychopharmaka

Tierversuche haben gezeigt, daß Verhaltensstörungen und Lernschwierigkeiten induziert werden können. Beim Menschen liegen keine Daten darüber vor.

Einnahme von Belladonna-Alkaloiden in der Schwangerschaft ist mit leicht erhöhter Mißbildungsrate verbunden (45).

Bei Lithium-Therapie kann ein erhöhtes Mißbildungsrisiko nicht ausgeschlossen werden (Herz-Gefäß-Mißbildungen, Augenanomalien, orale Spalten, Struma). Ulmar (98) gibt 11 - 12 % Mißbildungsrisiko an.

Monoaminoxidasehemmer sind in Verdacht geraten, teratogen zu wirken. Die Datenbasis ist jedoch noch zu schmal, um exakte Ergebnisse ableiten zu können.

Nicotinsäure ist aufgrund ihrer gefäßerweiternden Wirkung bei Schwangeren mit erhöhtem Abortrisiko kontraindiziert. Haloperidol, ein Butyrophenon, kann bei exponierten Kindern zu Skelettanomalien führen (42) (53).

Meprobamat hat bei Einnahme in der Frühschwangerschaft ein erhöhtes Risiko für kardiale Mißbildungen und orale Spalten zur Folge (2) (3) (8) (53) (95).

Weckamine (3) wie Amphetamine werden in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Eine Studie erfaßte ein erhöhtes Risiko für kongenitale Herzmißbildungen, Transposition großer Gefäße und Gaumenspalten, wenn das Medikament in der Frühschwangerschaft genommen wurde.

Dexamphetamine führten bei einigen Kindern zu Gallensteinen. Neuroleptika wie Phenothiazine weisen ein fraglich erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Mißbildungen (speziell Ventrikel-Septumdefekte) auf (53);

Verschiedene Studien weisen darauf hin, daß Benzodiazepine in der Frühschwangerschaft kindliche Mißbildungen wie Lippen und Gaumenspalten und Herzfehler verursachen können (6).

Bei Einnahme kurz vor oder während der Geburt kann vorkommen, daß das Neugeborene schwach ist, nicht trinken will, eine zu niedrige Körpertemperatur und einen zu niedrigen Blutdruck hat. Atemstörungen können auftreten bis hin zum Atemstillstand. Das Erscheinungsbild wird als "floppy infant syndrom" bezeichnet (6).

Barbiturate stehen im Verdacht, im ersten Schwangerschaftsdrittel unterschiedliche kindliche Mißbildungen zu verursachen wie Störungen des Längenwachstums, Mißbildungen des ZNS oder des Gesichts, Lippen- und Gaumenspalten oder Herzmißbildungen. Solche kindliche Anomalien werden unter dem Begriff "Barbiturat-Syndrom" beschrieben (6) (53).

Schilddrüsentherapeutika

Jod kann nach Gabe in der Schwangerschaft zu schwerer Schilddrüsenunterfunktion mit angeborenem Kropf führen. Thyreostatikagaben verursachen zu 15 - 20 % angeborenen Kropf, der sich aber wieder vollends zurückbildet (45).

Tuberkulosemittel

Bei Rifampicin ist eine leicht erhöhte Mißbildungsrate nicht auszuschließen. Beobachtet wurden Anomalien der Gliedmaßen, des ZNS und Hypothrombinämien (53).

Aminoglykoside (siehe Antibiotika)

Ethambutol soll eventuell neurotoxische Wirkungen auf den Nervus opticus besitzen (22) (29).

Vitamine

Überdosierungen von Vitaminen A, D, E und K können unter Umständen Mißbildungen auslösen.

Vitamin A soll Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem, die Augen und den Gaumen ausüben und Vitamin K supra-
valvuläre Aortenstenose hervorrufen. (sog. "Beuren-Syndrom").
Vitamin K kann bei Überdosierung eine hämolytische Innen-
körperanämie induzieren. (28, 29, 40)

Das zur oralen Psoriasis-Behandlung angewandte Dermatikum
"Tigason" darf in der Schwangerschaft keinesfalls angewandt
werden. Der Wirkstoff Etretnat, ein Vitamin-A-Abkömmling,
ist teratogen. Da er nur langsam aus dem Körper eliminiert
wird, muß zwei Jahre nach Einnahme des Präparates eine Schwan-
gerschaft vermieden werden. (84)

Zytostatika

teratogene Wirkung siehe Punkt 2.4.1.

2.4.2. Alkohol

Bei Alkoholmißbrauch wird teilweise ein sehr hohes Mißbildungsrisiko beobachtet. Es steigt mit zunehmender Dauer und mit dem Schweregrad des Alkoholismus stark an. (31, 42, 63, 67, 69)

Im Frühstadium des Alkoholismus werden nur vereinzelt Mißbildungen beschrieben, bei schwerem chronischen Alkoholismus beträgt das Risiko 25 - 30 %.

Das Krankheitsbild wird als "embryofetales Alkoholsyndrom" bezeichnet. Charakteristisch sind eine intrauterine Hypotrophie mit Untergewicht für das Gestationsalter von ca. 30 % und reduzierter Körperlänge. Meist ist der Kopfumfang kleiner als bei anderen Kindern.

Die Körpergröße, die auf einer verminderten Anzahl von Körperzellen beruht, wird später nicht mehr normalisiert. Augenfällig ist die kraniofaziale Dysmorphie mit Mikrocephalie, Mikrognathie und Mikroophthalmie. Dazu können noch somatische Fehlbildungen wie Gliedmaßendefekte, Gelenkanomalien, Anomalien der äußeren Genitalien, der Nieren und ableitenden Harnwege auftreten.

30 - 50 % der Kinder weisen Mißbildungen herznaher Gefäße und/oder Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte auf. Das Gehirn zeigt makroskopische Veränderungen, die Hirnrinde ist unvollständig entwickelt und desorganisiert.

Neben den somatischen Anomalien sind auch psychomotorische und intellektuelle Ausfälle zu erwähnen.

Unruhe, leichte Ablenkbarkeit und Konzentrationsunfähigkeit führen dazu, daß die Kinder oft die Sonderschule besuchen müssen. Der IQ (Intelligenzquotient) liegt meistens unter 80. (64)

Die Diagnose "embryofetales Alkoholsyndrom" beruht auf der Trias: prä- und/oder postnataler Wachstumsrückstand, psychomotorische Entwicklungsstörung und kraniofaziale Dysmorphie. (42)

Die zerebrale Schädigung tritt wahrscheinlich zwischen der 3. Woche und dem 6. Monat der Schwangerschaft ein. Diskutiert wird auch ein erhöhtes Abortrisiko. (3)

Die Ursachen sind nicht geklärt; in Frage kommende Noxen sind Äthanol, Acetaldehyd bzw. Nährstoff- und Vitaminmangel.

Regelmäßiger Alkoholgenuß führt zu einer Verkürzung der Tragezeit (42).

Schon eine Stunde nach dem Alkoholkonsum der Mutter befindet sich dieselbe Alkoholkonzentration im kindlichen Organismus. Die Elimination im Feten geht jedoch aufgrund der fehlenden Alkoholdehydrogenase-Aktivität bedeutend langsamer.

Die Definition "Alkoholiker" besagt, daß mindestens 80 g reiner Alkohol täglich konsumiert werden. Das embryofetale Alkoholsyndrom tritt schon auf, wenn die Schwangere regelmäßig mehr als 28 g reinen Alkohol zu sich nimmt (53).

Eine prospektive Untersuchung an 163 Neugeborenen von Hanson und Mitarbeiter (1978) aus Seattle belegt, daß das Risiko, ein Kind mit Zeichen einer Alkoholschädigung zu gebären, proportional zum täglichen Alkoholkonsum der Mutter wächst. In ihren Untersuchungen ermittelten sie ein sehr geringes Mißbildungsrisiko für das Neugeborene bei täglichen Alkoholmengen unter 28 g reinen Alkohol. Lag die Tagesmenge der Frauen bei 28 - 56 g, so näherte sich das Mißbildungsrisiko etwa 10 %. Frauen, die im Durchschnitt täglich mehr als 60 g tranken, nahmen ein Risiko von 19 % auf sich, diskret oder deutlicher mißgebildete Kinder zu gebären. (69)

Quelette (1977) gibt als kritische Schwellendosis für den Alkoholkonsum 45 g reinen Alkohol pro Tag an, Majewski (1978) nennt Werte von 80 - 100 g reinen Alkohol pro Tag. Olegard und Mitarbeiter (1979) konnten nachweisen, daß eine während der frühen Schwangerschaft erreichte Abstinenz bei chronischen Alkoholikerinnen funktionelle Hirnschädigungen an den Nachkommen nicht verhindern kann. (59), (64)

Mit zunehmender Dauer des Alkoholkonsums der Mutter tritt das Syndrom ausgeprägter in Erscheinung.

Das Alkoholsyndrom ist die häufigste teratogene Noxe. 1 - 3 % aller Neugeborenen der Industrieländer leiden unter dieser Entwicklungsstörung, wenn man die partiellen Formen des embryofetalen Alkoholsyndroms hinzunimmt. Somit erreicht es eine Häufigkeit wie die Trisomie 21. (53)

2.4.3. Ionisierende Strahlen

Auf tragische Weise haben ionisierende Strahlen in Hiroshima und Nagasaki gezeigt, daß sie fruchtschädigend wirken. Veröffentlichungen über die Atombombenopfer zeigen, daß bei einer Dosis von 1000 - 1500 mgy (100-150 rd) zum Zeitpunkt hoher Empfindlichkeit des Embryos 50 % der Kinder Schäden aufweisen. (42)

Ihre Wirkung hängt insbesondere von der biochemischen Aktivität der Zelle ab. Je intensiver sie am Stoffwechsel beteiligt ist und je häufiger sie sich teilt, desto sensibler ist sie gegenüber Strahleneinwirkungen.

Auch der Differenzierungsgrad der Zelle (=Stadium der Entwicklung im Zellsystem) ist von Bedeutung.

Außerdem reagiert die Zelle in den einzelnen Phasen ihres Zellzyklus auf Strahlen unterschiedlich. Die Mitosephase ist am anfälligsten.

Dieses Verhalten erklärt die hohe Empfindlichkeit des wachsenden Keimlings im Mutterleib.

(18, 71, 94)

Die Strahlenempfindlichkeit des Embryos ändert sich in der Zeit der intrauterinen Entwicklung. Strahlenexposition in der Präimplantationsphase (1. - 10. Tag nach der Konzeption) führt nach bestehenden Erfahrungen entweder zum Absterben des Embryos, oder eventuelle Schäden werden vollständig repariert ("Alles-oder-Nichts-Gesetz").

Die größte Empfindlichkeit für die Verursachung von Entwicklungsstörungen besteht zwischen dem 10. Tag und der 12. Woche der embryonalen Entwicklung. Das tatsächliche Risiko bei Bestrahlung der Frucht mit niedrigen Dosen, wie sie im medizinischen Bereich gewöhnlich in Betracht kommen, ist nicht auf Beobachtungen beim Menschen bekannt, sondern kann nur errechnet werden. Gut begründete Schätzungen geben 0,1 % pro 1 rad (10 mGy) an. (19)

Wirkungen der Röntgenstrahlen

Genetische Wirkungen

Vererbbaare Wirkungen sind durch Änderung des genetischen Codes lebensfähiger und teilungsfähiger Keimzellen bedingt. (94)

Diese durch Strahleneinwirkung hervorgerufenen Änderungen werden als Keimzellmutationen bezeichnet. (93)

Beim männlichen Säugetier töten schon relativ geringe Strahlendosen (um 100 Rad) einen großen Teil der Spermatogonien ab, es entsteht eine sterile Phase. Später kann, ausgehend von besonders resistenten A-Spermatogonien, eine Repopulation des Samenepithels erfolgen, das Individuum wird wieder fertil (19).

Eine Übertragung der Befunde auf den Mann läßt ein erhebliches genetisches Risiko folgern, wenn die Befruchtung innerhalb der ersten Wochen nach der Strahlenexposition erfolgt, denn dann kommen in späteren Entwicklungsstadien bestrahlte Spermien zur Befruchtung.

Der weitaus größte Teil der Zygoten mit induzierten Chromosomenaberrationen geht im Laufe der Embryonalentwicklung zugrunde, eine immer noch beträchtliche Zahl kann jedoch überleben und Mißbildungssyndrome zeigen.

Nach einer therapeutischen Bestrahlung sollte eine dreimonatige konzeptionsfreie Zeit eingehalten werden (19).

Beim weiblichen Geschlecht ist die Oocyte um die Befruchtung herum besonders strahlengefährdet. Eine pränatale Diagnose kommt in Frage, wenn bis ca. 8 Wochen vor oder in den ersten Wochen nach Beginn der Schwangerschaft eine Bestrahlung mit sehr hohen Dosen erfolgt ist und wenn die Gefahr besteht, daß die inneren Geschlechtsorgane im Strahlengang lagen. Die primären Oocyten, die sich im weiblichen Feten im 5. - 6. Schwangerschaftsmonat bilden, sind ebenso sehr strahlensensibel (42).

Auffällig ist bei beiden Geschlechtern der sog. Dosis-raten-Effekt. Bestrahlt man Spermatogonien oder Oocyten, so induziert die gleiche Dosis als Dauerbestrahlung auf sehr lange Zeit höchstens ein Viertel so viele Punktmutationen als wenn man sie auf einmal verabreicht hätte. Eine kurze Bestrahlung mit hoher Dosisrate ist also gefährlicher als eine Dauerbestrahlung mit geringer Dosisrate. (19)

Wenn ein längerer Zeitraum zwischen der einmaligen Exposition gegenüber einer hohen Strahlendosis und der Befruchtung liegt, konnte folgende genetische Gefahr aufgrund tierexperimentieller Daten ermittelt werden:

- 1) Es werden Spermatogonien betroffen. Daraus folgt, daß genetische Veränderungen auf sehr lange Zeit - vielleicht lebenslang - wirksam sein können.
- 2) Es werden rezessive und dominante Punktmutationen sowie Chromosomenaberrationen ausgelöst. Keimzellen, die gröbere strukturelle Chromosomenaberrationen enthalten, haben jedoch größtenteils keine Chance, die meiotischen Teilungen zu überleben. Die meisten Punktmutationen und auch einzelne Chromosomenmutationen allerdings können in die nächste Generation gelangen. (19, 99)

Syndrome durch dominante Punktmutationen sind äußerst selten zu erwarten. Etwas häufiger dürften Mutationen vorkommen, die zu uncharakteristischen Anomalien des Skeletts und der inneren Organe führen. Ihre Penetranz dürfte gering, die Expressivität sehr variabel sein. Beim Menschen sind diese Mutationen aus methodischen Gründen kaum nachweisbar; bei der Maus wurden sie jedoch eindeutig gezeigt. Die Vermehrung rezessiver Mutationen mit der wir rechnen müssen, wird in der F_1 nicht erkennbar.

Es ist schwer zu beurteilen, welche absolute Strahlendosis als gefährlich angesehen werden muß. Grundsätzlich gilt noch immer die Regel, daß es eine ungefährliche Dosis, also einen Schwellenwert, für die genetische Wirkung nicht gibt. Einen Anhaltspunkt können die bei der Maus erarbeiteten Verdoppelungsdosen geben. Das sind diejenigen Dosen, die in Spermatogonien die Rate der spontan, d. h. ohne äußere Einwirkung auftretenden Mutationen

gerade verdoppeln: (19, 99)

1) Dominant sichtbare Mutationen	16 - 26 R
2) Rezessive Mutationen an 7"specific loci"	32 R
3) Autosomal-rezessive Letalfoaktoren	51 R
4) Effekte struktureller Chromosomenaberrationen	31 R

Die Angaben beziehen sich auf akute Bestrahlung in prämeiotischen Keimzellstadien; für chronische Bestrahlung liegen die Verdoppelungsdosen höher (80 - 200 R). Siehe dazu folgende Tabelle:

Tabelle 4

Geschätzte zusätzliche Anzahl von Individuen mit erblichen Defekten unter 1 Million Neugeborenen in der nächsten Generation verursacht durch 1 Rad Strahlenbelastung (99)

Art der Mutation	Zahl d. Fälle pro 1 Mio. Neugeborenen die durch spontane Mutation in der Durchschnittsbevölkerung verursacht werden	Zahl der zusätzlichen Fälle pro 1 Rad Strahlenbelastung unter 1 Mio Neugeborenen	Prozentualer Anstieg von Mutationen verursacht durch 1 Rad Strahlenbelastung
Unbalanzierte Translokation	≈ 500	≤ 25	5 %
Trisomien + XO	5000	30	0,6 %
Dominante und X-gebundene rezessive Mutationen	10000	20	0,2 %
Autosomal rezessive Mutationen	≈ 1000	≈ 0	0

Somatische Wirkungen

Somatische Wirkungen sind auf die Nachkommen nicht übertragbar.

Unter die somatischen Wirkungen fallen auch die teratogenen Effekte. Stadien größter Strahlensensibilität sind die Prä-Implantationsphase (Befruchtung - 8. Tag) und die Organbildungsphase (9. Tag - 6. Woche bzw. 10. Woche) (21, 72).

Geringe Strahlendosen können schon die Implantation verhindern. Treffen Strahlen den Embryo im Stadium der Organbildung, so sind auch beim Menschen schwere Organmißbildungen beschrieben worden (60) (61).

Gesichert ist, daß die Kinder mit einem verkleinerten Schädelumfang auf die Welt kommen.

Eine Verabreichung radioaktiver Stoffe kann ebenso teratogene Wirkungen hervorrufen. Diese hängen davon ab, ob die Substanz die Plazentaschranke passieren kann.

Schwere Schäden sind nach Verabreichung von Radiojod nach der 12. Schwangerschaftswoche in der kindlichen Schilddrüse beobachtet worden. Eine Akkumulation von Radiostrontium im Knochen ist erst im 3. Schwangerschaftsmonat möglich (39, 94).

A. Stewart hat in England festgestellt, daß Kinder, die während der Schwangerschaft einer Beckenmessung mit Röntgenstrahlen unterzogen wurden, bei Infektionskrankheiten besonders häufig an Komplikationen erkrankten. (94)

Neben der Beeinflussung der Immunreaktionen wurde festgestellt, daß ionisierende Strahlen beim Keimling auch maligne Tumoren induzieren können, besonders Leukämie und Tumoren am Nervensystem.

Über die nötige Dosishöhe liegen jedoch sehr unterschiedliche Angaben vor.

Der Ausschuß der Deutschen Röntgengesellschaft hat "Richtlinien für das ärztliche Verhalten nach Exposition der menschlichen Frucht mit ionisierenden Strahlen und Inkorporation radioaktiver Stoffe aus medizinischer Indikation" herausgegeben. (80)

Dieser Entwurf vertritt die Meinung, daß eine Dosis unter 2 rd (20 mGy) kein Risiko für die Frucht darstellt. Der Arzt braucht die Patientin nicht zu informieren.

1 rd (= 100 erg/g) ist die Einheit der Energiedosis, auch absorbierte Dosis genannt. Die Energiedosis ist definiert als Strahlungsenergie, die in der Masseneinheit eines Mediums absorbiert wird.

1 rem ist die Einheit der relativen biologischen Wirksamkeit, dem Produkt aus Energiedosis (rd) und dem relativen biologischen Wirksamkeitsfaktor (= Begriff, um welchen Faktor eine Strahlung biologisch wirksamer ist als eine bestimmte Bezugsstrahlung).

Ergibt die Abschätzung einen höheren Wert, so muß die Dosis, die der Uterus ausgesetzt war, berechnet werden. Die Dosis am Uterus beträgt ungefähr 20 - 30 % der Oberflächendosis einer direkten Strahlung. Ein Wert über 10 rd (100 mGy) erfordert eine Berechnung mit Patientenparameter und ggf. eines Phantommodells.

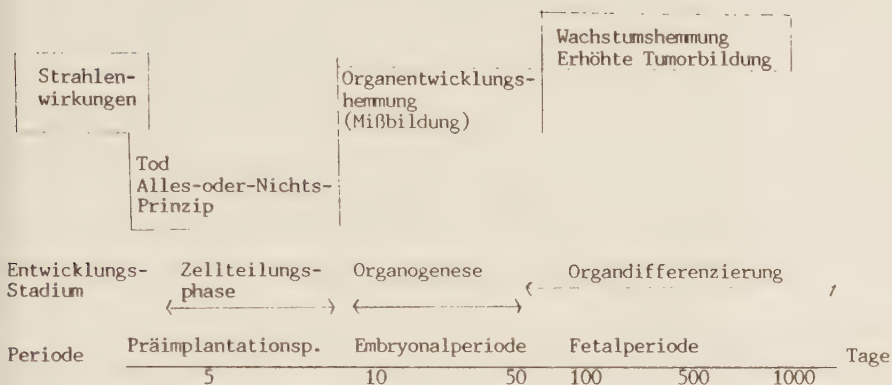
Ein Schwangerschaftabbruch wird erst ab 20 rd befürwortet. Röntgenuntersuchungen im Diagnostikbereich überschreiten nur selten eine Grenzdosis von 1 rd für den Fetus.

Nur Pankreasszintigraphie, Hirnszintigraphie mit Technetium 99 m-Pertechnetat und der Radiojodtest mit Jod-131-Jodid ergeben für die Frucht höhere Dosen und sollten deshalb vermieden werden. Dosishöchstwerte bis 2 rd finden sich bei Kolon-Kontrasteinläufen, Dünndarmkontrasteinläufen, Myelographie, Hystersalpingographie, Zystographie und Angiographien. (50, 58, 61)

Bei Röntgenbestrahlung des Hodens tritt bei 100 rd eine Oligospermie auf, die sich binnen Monaten wieder zurückbildet. (32, 41, 42)

Tabelle 5

Wirkungen der Strahlen auf sich entwickelnde menschliche Lebewesen in utero (94)

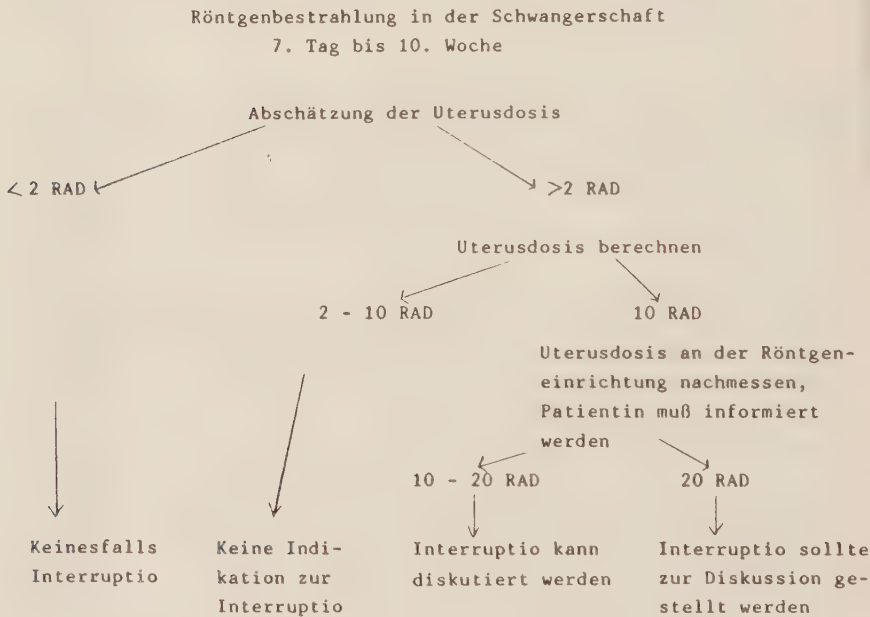


Die aufgenommene Dosis für den Fetus bzw. Embryo im Mutterleib hängt von der jeweiligen Untersuchungsart und den dabei angewandten Techniken ab. Diejenigen Untersuchungen, bei denen die Frucht einer direkten Strahlung ausgesetzt ist, sind mit den höchsten Dosen verbunden.

Im Uterus empfängt die Frucht in den ersten Schwangerschaftsmonaten bei einer mittleren Tiefenlage von etwa 8 - 10 cm von der vorderen Bauchwand 20 - 30 % der Oberflächendosis.

Bei Untersuchungen, bei denen der Uterus außerhalb der Direktstrahlung liegt, beträgt die Gonadendosis zwischen 10 % und 1 %. Nur bei wenigen Methoden (bei sachgerechter Durchführung) empfängt der Fetus eine Dosis über 1 rad.

Eine genaue Bezeichnung der Dosiswerte ist mit größerem Aufwand verbunden. Deshalb sollte vor der Ermittlung des Wertes durch einen Medizinphysiker die Dosis mit Hilfe der bereits erstellten Tabellen abgeschätzt werden. Daraus ergibt sich folgende Überlegung:



Sichere Strahlenwirkungen wurden bei Mensch und Tier erst ab einer Dosis von 5 rad festgestellt. (94)

Als Voraussetzungen für eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch gelten: (94)

1. Strahlenexposition durch Bestrahlungen der Frucht von außen in der Phase der Organogenese oder Akkumulierung radioaktiver Stoffe in kritischen Organen in der Phase der Organdifferenzierung.
2. Überschreitung eines durch Risikoüberlegungen bedingten Grenzwertes, der je nach Einzelfall zwischen 5 - 20 rad liegen sollte.
3. Wunsch der Schwangeren, Schwangerschaft vorzeitig zu beenden.

Strahlenschäden äußern sich im Absterben der Frucht in der Präimplantationsphase, in allgemeinen Wachstumsstörungen wie Minderwuchs, verminderter Kopfumfang und funktionellen Störungen insbesondere mit einer Entwicklungshemmung des zentralen Nervensystems. Sie führen zu einer Hypoplasie des Gehirns, zur Mikrozephalie, zur geistigen Retardierung und zur Atrophie männlicher Keimdrüsen. (94)

2.4.4. Drogen

Beim Drogenkonsum der Mutter spielt es eine Rolle, wie lange und welche Mengen an Rauschgift die Mutter zu sich nimmt.

Das Neugeborene zeigt oft monatelang Entzugerscheinungen mit allen sich daraus ergebenden Risiken. Werden die sog. weicheren Drogen wie Methaqualon, Amphetamine und Barbiturate 3 - 4 Wochen ante partum abgesetzt, treten beim Neugeborenen keine Entzugssymptome auf.

Lysergsäurediäthylamid (LSD) führt im Tierversuch zu Mißbildungen an Gehirn, Wirbelsäule, Leber und Intestinum. Beim Menschen wurden noch keine teratogenen Wirkungen festgestellt. (25)

Opiate können, wie Barbiturate zu postpartaler Atemdepression führen. Sie werden in der kindlichen Leber verzögert abgebaut.

Bei 2/3 der Neugeborenen von Morphinistinnen bzw. Heroinsüchtigen treten innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt Entzugerscheinungen wie Irritabilität (Fahrigkeit, verstärkte Reflexe, Schlaflosigkeit), Tremor, Erbrechen, schrilles Schreien, Niesen, Muskelhypertonus oder Hyperaktivität, Atemnot, Fieber, Diarrhoe, Schnupfen, Schwitzen, Konvulsionen.

Die Kinder sind meistens unterentwickelt, was jedoch auch von den Lebensumständen der Schwangeren (Unterernährung, Fehlernährung, Zigaretten, Alkohol etc.) abhängt. (42)

Drogenmißbrauch soll mit einer erhöhten Abortrate einhergehen. (32; 45)

Bei Haschischkonsum der Mutter konnten keine teratogenen Wirkungen festgestellt werden. (45)

2.4.5. Rauchen

Rauchen führt zu einer intrauterinen Wachstumsverzögerung. Kinder wiegen (abhängig vom Zigarettenkonsum der Mutter) im Durchschnitt 200 g weniger als gleichaltrige Kinder von Nichtraucherinnen. Kopfumfang und Körperlänge sind vermindert. Die Kinder können jedoch bis zu 7 Jahren die verminderte Körpermasse wieder aufholen. Die Zahl der Frühgeburten ist erhöht, die Zahl der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g mehr als verdoppelt. Daraus erklärt sich auch die erhöhte perinatale Mortalität der Kinder von Raucherinnen. (65)

Die Abortrate ist verdoppelt. Eine teratogene Wirkung des Tabaks ist nicht nachgewiesen. Schwangerschaftskomplikationen, ausgehend von der Plazenta (Placenta praevia, Abruptio placentae) werden bei Raucherinnen häufiger gefunden als bei Nichtraucherinnen. (32)

Ungeklärt ist auch noch die Frage, ob der väterliche Zigarettenkonsum schädliche Auswirkungen auf das Kind hat.

(29, 39)

Manche Autoren postulieren eine erhöhte perinatale Mortalität und eine verdoppelte Mißbildungsrate, wenn Väter rauchen.

(42, 53)

2.4.6. Umweltchemikalien

Anscheinend besteht für den Embryo erst dann ein erhöhtes Mißbildungsrisiko, wenn bei der Schwangeren Vergiftungserscheinungen auftreten. Eine teratogene Wirkung konnte nur in wenigen Fällen bewiesen werden. (35, 45)

Bei Insektizidvergiftungen mit Chlorbiphenylen (z. B. DDT) sind Cola-farbene Neugeborene bekannt. Besonders in der Leistengegend ist die Haut dunkelbraun. Die Verfärbung verschwindet innerhalb weniger Monate.

Kohlenmonoxidvergiftungen bei Selbstmordversuchen haben zu Mißbildungen und neurologischen Störungen geführt.

Organische Quecksilber-Verbindungen mit einer Alkylgruppe, vor allem Methylquecksilber, sind teratogen.

Letzteres wurde als Fungizid eingesetzt.

Methylquecksilber gelangte durch die Kette: Industrieabwässer - Fische zum Menschen. Am bekanntesten ist die Epidemie von Minimata und Niigata (Japan).

Die sog. fetale Minimataerkrankung hat folgende Hauptsymptome: Motorische Störungen, Verhaltensstörungen, Blindheit, Taubheit und andere ZNS-Störungen. Andere Organe als das ZNS sind nicht betroffen. (36, 46)

2.4.7. Infektionskrankheiten

Zumindest bei Viren ist davon auszugehen, daß sie in den Embryo übertreten können. Bei Infektionen in der Spätschwangerschaft besteht die Möglichkeit der Infektion des Neugeborenen. In der Frühschwangerschaft können Infektionen zum Spontanabort führen (45).

Pathogenetisch ist inzwischen bekannt, daß bestimmte Viren die Möglichkeit besitzen, im Augenblick der Generalisation nach Durchtritt durch die Plazenta das Kind zu infizieren und in besonders schnell wachsende und damit bevorzugt nukleinsäurehaltigen Zellen einzudringen, dabei in erster Linie in epitheliale Organe ohne eigenes Gefäßsystem (Linse, Schmelzorgan, Zähne, Sinnesepithel des Innenohrs).

Dabei kommt es zu einer Unterdrückung der mitotischen Aktivität und zu einem zugrundegehen der Zellen, was zu Entwicklungsstörungen des betroffenen Organs und nachfolgende Ausfallerscheinungen führt. (42)

2.4.7.1. Röteln

Rötelerkrankungen der Mutter in der Frühschwangerschaft stellen einen hohen Risikofaktor für das ungeborene Kind dar.

Daß Augenmißbildungen durch Rötelerkrankungen der Mutter in dem ersten Schwangerschaftsdrittel bedingt sein können, wurde 1941 erstmalig durch den Arzt Normann Gregg entdeckt (42). Nach ihm wurde das sog. "Gregg-Syndrom" benannt, das folgende Mißbildungen umfaßt:

1. An den Augen: Cataracta congenita, Mikroophthalmie, Pseudo-retinitis pigmentosa, Ophthalmie, Strabismus,
2. An den Ohren: Mißbildungen der äußeren Ohren, partielle oder völlige Innenohrschwerhörigkeit, evtl. Gleichgewichtsstörungen.
3. Am Herzen: Vitium congenitum, insbes. Scheidewanddefekte und persistierender Ductus arteriosus totalis.

Zusätzlich können noch beobachtet werden:

Mißbildungen des Gehirns (Mikrozephalie, Hydrozephalie), Zerebralschäden (Hyper- oder Hypokinesen, spastische Triplegie, bulbäre Schädigungen mit Störungen des Schluck- und Saugreflexes, geistige Retardierung), intrazerebrale Verkalkungen. Häufig ist die Zahnbildung verspätet, die Zähne weisen Schmelzdefekte oder Hypoplasien auf. Seltener sind Mißbildungen des Skeletts oder des Urogenitaltraktes. (32)

Nach makroskopischen und histologischen Untersuchungen stellte Baertschi 1966 (59) fest, daß eine Schädigung des Ohrs des Embryos nach Rötelinfection der Mutter frühestens am 18. Tag post menstruationem und spätestens am 63. Tag eintreten kann.

Eine Herzschädigung tritt demnach nur zwischen 18. und 81. Tag p. m. ein. Die Augenlinse kann zwischen dem 20. und 8. Tag p. m. geschädigt werden (59).

Das Mißbildungsrisiko nimmt mit fortschreitender Schwangerschaft stark ab (45):

- Infektion im 1. Monat - 50 % Entwicklungsstörungen
- Infektion im 2. Monat - 30 % Entwicklungsstörungen
- Infektion im 3. Monat - 10 % Entwicklungsstörungen
- Infektion im 4. Monat - 5 % Entwicklungsstörungen

Eine Rötelinfection kann durch eine prophylaktische Rötteinimpfung von Mädchen in oder kurz nach der Pubertät verhindert werden, die noch keine Röteln durchgemacht haben. Bei Schwangerschaft mit negativem Antikörperrnachweis im Blut kann nicht mehr geimpft werden. Hier hilft nur eine Expositionsprophylaxe, d. h. eine Vermeidung von Kontakt mit eventuellen Ansteckungsquellen.

Zur Rötelnimpfung während der Schwangerschaft nimmt H. Spiess (92) folgendermaßen Stellung und zitiert die Empfehlung des Committee on Infectious Diseases der American Academy of Pediatrics und des Advisory Committee on Immunization (ACIP) des US Public Health Service vom November 1978:

Obgleich ein theoretisches Risiko vorhanden ist, wenn Rötelnvakzine während der Schwangerschaft gegeben wird, zeigen alle verfügbaren früheren und gegenwärtigen Daten, daß ein teratogenes Risiko durch Rötelnlebendvakzine sehr gering ist. Schwangere sollten nicht gegen Röteln geimpft werden. Dennoch sollte die Rötelnimpfung in graviditate nicht Grund sein für einen routinemäßig zu empfehlenden Abbruch der Schwangerschaft. Die Frau sollte individuell beraten und auf das theoretische Risiko hingewiesen werden. (92)

2.4.7.2. Zytomegalie

Zytomegalie-Infekte schädigen etwa 0,1 % der Feten. Zytomegalie (Speicheldrüsenviruskrankheit) wird durch den Varizellen-Virus nahestehenden Zytomegalie-Virus verursacht. Er verursacht beim Erwachsenen äußerst selten eine manifeste Erkrankung, obwohl der Durchseuchungsgrad der weißen Bevölkerung bei etwa 80 % liegt (42).

Jedoch kann man nur bei ca. 15 % der Säuglinge sog. neutralisierende Antikörper feststellen.

Der Fetus kann im Gegensatz zum Erwachsenen lebensgefährlich erkranken, wenn er nicht durch mütterliche Antikörper geschützt wird.

Neugeborene zeigen dabei folgende Symptome: (32, 59)

- 1) Ikterus, hypochrome Anämie, Erythroblastose,
- 2) Purpura bis zu flächenhaften Hautblutungen, Thrombopenie,
- 3) Hepatosplenomegalie, zerebrale Symptome (führen häufig zu Hirnblutungen, Hydrozephalus, Krampfleiden, postenzephalitische Defekte)

Typisch sind die später röntgenologisch nachweisbaren intrakraniellen Verkalkungen als Folge einer Nekrotisierung von Enzephalitis. Diese kann bei frühzeitigen intrauterinen Beginn zur Mikrozephalie, Porenzephalie und Mikrogyrie führen.

In manchen Fällen ist eine Differentialdiagnose gegenüber der Neugeborenensepsis, der Toxoplasmose und der pulmonalen Asphyxie der Neugeborenen äußerst schwierig.

Toxoplasmose kann durch einen negativen Sabin-Feldmann-Test ausgeschlossen werden. (42).

Die Prognose bei Zytomegalie-Infektionen ist schlecht. Meist sterben die Kinder unter schwersten Krankheitserscheinungen mit Pneumonien.

Es ist möglich, daß mit Zytomegalie infizierte Kinder die Symptome noch nicht in der Neugeborenen-Phase zeigen.

Später jedoch zeigen sie neurologische Schäden mit geistiger Retardierung, Bewegungs- und Koordinationsstörungen, Hördefekte (32). Gegenüber Zytomegalie-Infekten gibt es gegenwärtig noch kein sicheres Impfverfahren.

2.4.7.3. Andere Virusinfektionen

Virusinfektionen können, wenn sie bei der Mutter eine Virämie erzeugen, diaplazentar auf das Kind übergehen. Die Krankheiten lassen sich nach der Geburt anhand einer bestehenden Immunität oder am Auftreten von spezifischen Antikörpern beim Kind nachweisen.

Gegen Ende der Gravidität erzeugen exanthematische Infektionskrankheiten wie Masern, Pocken, Varizellen oder Herpes bei Geburt oder nach einer entsprechenden Inkubationszeit ein krankheitsspezifisches Exanthem.

Pränatale Infektionen der Viren aus der Coxsackie-Gruppe können in den ersten Lebenstagen Erbrechen, Fieber, Zyanose, Tachykardie oder Meningitissymptome erzeugen (42).

Virusinfektionen im 1. Trimenon können zu einer erhöhten Abortrate führen. (46)

Eine Infektion der Mutter mit Poliomyelitisviren ist im 2. Schwangerschaftsmonat bei Anfälligkeit der Mutter besonders zu befürchten. Eine intrauterine Fruchtinfection kann je nach Infektionstermin und Abwehrlage des Kindes sichtbare Lähmungen beim Neugeborenen oder eine aktive Immunisierung hervorrufen (46).

Auch der Hepatitis-Virus, vor allem der Hepatitis-B-Virus kann zu einer Infektion des Feten führen.

Eine Hepatitis-A-Infektion führt bei schwangeren Frauen häufig zu Aborten oder Frühgeburten.

Relativ selten kommt es zu einer Mißbildung oder einer Hepatitis des Kindes (46).

Ein perakutes Krankheitsbild kann auch bei den intrauterinen Infektionen mit Herpes, Varizellen oder Vakzinevirus hervorgerufen werden, wenn die mütterlichen Antikörper nicht imstande sind, die Virämie zu verhindern. Es kann zu schweren Bronchopneumonien mit Kreislaufinsuffizienz kommen, die schnell zum Tode führen.

Wegen der klinischen und histologischen Übereinstimmung dieser Krankheitsbilder trotz verschiedener Erreger (Herpes, Vakzine Varizellen) hat Flamm eine gemeinsame Krankheitsbezeichnung "generalisierte Einschlußkörperchennekrosenkrankheit" vorgeschlagen. (42)

Es zeigen sich bei diesen Viruserkrankungen multiple hämorrhagische Nekrosen und weiße opake kleine Herde mit Riesenzellen und intranucleären Einschlüssen in Leber, Milz, Harntrakt und Lungen. (42)

2.4.7.4. Toxoplasmose

Toxoplasmose-Infektionen können in der Frühschwangerschaft zu schweren Mißbildungen des Feten führen. Infektionen im 3. Trimenon verlaufen meist asymptomatisch.

Die Durchseuchungsrate mit *Toxoplasma gondii* ist regional unterschiedlich und altersabhängig. Der Erreger entwickelt sich im Darm der Katzen, wodurch eine Infektion von Haus- und Nutztieren eintreten kann (42).

In der BRD beträgt die Durchseuchungsquote bei den unter 20jährigen etwa 63 %, bei den mindestens 40jährigen 80 %. Die Rate der frischen Infekte in der Schwangerschaft liegt unter 1 %. Hauptinfektionsquelle ist der Genuß von rohem Fleisch. (46)

Weniger als 20 % der infizierten Kinder zeigen bei Geburt Anzeichen einer Erkrankung, 40 % von diesen sind geschädigt. Die Sterberate der geschädigten Kinder beträgt 12 %, von den Überlebenden sind 85 % geistig retardiert, 60 % spastisch gelähmt, bei 50 % ist das Sehvermögen stark geschädigt und bei 20 % zeigt sich ein Hydrozephalus oder Mikrozephalus. (46) Eine früher durchgemachte Infektion führt weder zu einem erhöhten Abortrisiko noch zu einer Gefährdung des Kindes. (42) Leitsymptome eines toxoplasmoseerkrankten Kindes sind (Risiko 1:10000 bis 20000):(42)

- 1) Meningoenzephalitis mit zunehmenden Hydrozephalus
- 2) Intrazerebrale Verkalkungen (in 60 - 90 % der Fälle)
- 3) Choreoretinitische Augenhintergrundsveränderungen

Das akute Krankheitsbild bietet oft große differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber sämtlichen anderen Neugeboreneninfektionen.

Hat die Organmanifestation erst bei der Geburt begonnen, sieht man fieberhafte meningoenzephalitische Symptome, Krämpfe, Apathie, Lähmungen.

Ein Erregernachweis im Liquor, Amnionflüssigkeit, Zervixschleim und im Gewebe spielt neben serologischen Untersuchungen eine große Rolle (32).

2.4.5.7. Syphilis

Eine Infektion mit *Treponema pallidum* schädigt den Feten nur dann, wenn die Infektion nach der 16. Schwangerschaftswoche erfolgt und keine rechtzeitige Behandlung erfolgt (32, 46). Bei bestehender Lues wird die Fruchtschädigung umso geringer, je länger die Erkrankung der Mutter besteht. So ergibt sich häufig folgende Reihenfolge: (42)

- 1) Totgeburt eines mazerierten Fetus
- 2) Frühgeburt eines schwerkranken, nicht selten in den ersten Lebenstagen an Lues sterbenden Kindes
- 3) Geburt eines deutlich luischen, aber reifen und wenig beeinträchtigten Kindes
- 4) Geburt eines scheinbar gesunden Kindes, das ohne Behandlung die ersten Symptome der Lues zwischen der 4. - 10 Lebenswoche zeigt oder erst in der späteren Kindheit an Lues tarda erkrankt

Eine serologische Diagnostik ist von großer Bedeutung, um eine Infektion auszuschließen. Die bei der Geburt sichtbar erkrankten Kinder zeigen in 3/4 der Fälle als erstes Zeichen einen serösen Schnupfen.

1/4 der erkrankten Neugeborenen leidet an typischen Hautveränderungen: makulopalpulöses Exanthem, Pempfigoid, Rhagaden, milchkafeeefarbene Haut.

Bei 60 - 70 % der luitischen Neugeborenen besteht eine Hepato- oder Splenohepatomegalie sowie eine Anämie und bei manchen Kindern eine hämorrhaische Diathese infolge der Störungen der hepatogenen humoralen Gerinnungsfaktoren.

Neurologische Auffälligkeiten wie Krämpfe und schrilles Schreien werden bei 30 - 50 % beobachtet.

Differentialdiagnostisch ist an eine Nasendiphtherie zu denken, eine Anämia neonatorum im Rahmen der Blutgruppenincompatibilität und einen Pemphigus neonatorum (42).

2.4.7.6. Listeriose

Die *Listeria monocytogenes*, ein grampositives Stäbchen und Erreger einer seuchenhaften Erkrankung zahlreicher Tierarten, kann auch beim Erwachsenen unklare fieberhafte Krankheitsbilder und beim Neugeborenen die Granulomatosis infantiseptica erzeugen.

Wenn folgende Symptome vorliegen, sollte an diesen Erreger gedacht werden (42).

- 1) Dyspnoe, Atemstörungen, apnoische Attacken mit Zyanose
- 2) zerebrale Symptome (Krämpfe, Unruhe, Opisthotonus), pathologischer Liquorbefund
- 3) Hepatosplenomegalie, papulös-roseliiformes, hämorrhagisches Exanthem und Enanthem

Die knötchenförmigen Effloreszenzen (Listerien granulome) in der Haut sind fast beweisend. Ohne Behandlung tritt der Tod meisten zwischen dem 4. - 7. Lebenstag ein.

Eine Infektionsprophylaxe durch Kontaktvermeidung mit möglichen Infektionsquellen (Haustiere, rohe Trinkmilch) ist äußerst empfehlenswert.

2.4.8. Grundkrankheiten der Mutter

Grundkrankheiten der Mutter können das ungeborene Kind gefährden.

2.4.8.1. Embryopathica diabetica

Die Embryopathica diabetica ist die wichtigste Form dieser Gruppe. Schon 2 - 5 Jahre vor Bekanntwerden des mütterlichen Diabetes besteht eine erhöhte Neugeborenenletalität und häufig Intelligenzdefekte, Mißbildungen oder Krampfleiden bei Kindern.

Die Häufung nimmt bei schlecht eingestellten Diabetes auffallend zu.

Die Fehlgeburtenrate ist abhängig von dem Stadium der Erkrankung.

Zum klinischen Bild des Neugeborenen einer diabetischen Mutter gehören folgende Leitsymptome: (42)

- 1) Hypertrophe Neugeborene mit Ödemneigung (in einem Drittel der Fälle Geburtsgewicht über 4000 g) oder ein hypotrophes Neugeborenes (seltener) sowie Ödeme der Plazenta,
- 2) auffällig gerötete Haut, insbesondere im Gesicht, Cushingoides Vollmondgesicht,
- 3) Neigung zu postpartalen Atemstörungen mit hyalinen Membranen, Kardiomegalie, allgemeine Viszeromegalie, Erythroblastose,
- 4) starke Neigung zur Hypoglykämie in den ersten Stunden nach der Geburt ohne das Auftreten von hypoglykämischen Symptomen.

Komplikationen sind vor allem Tot- und Frühgeburten, Hyperbilirubinämie und die erhöhte Mißbildungsrate. Die Mißbildungsrate wird bei Diabetes mellitus der Mutter mit 6,4 % angegeben. (41)

Die Schäden betreffen vor allem Herz, Skelett und Zentralnervensystem.

Wichtig ist auch, daß das Geburtsgewicht des Neugeborenen einer diabetischen Mutter umso niedriger ist, je länger der Beginn der mütterlichen Erkrankung zurückliegt und je schwerer ihr Diabetes ist.

Durch zunehmende Gefäßveränderungen in Uterus und Plazenta nimmt auch die Dauer der Schwangerschaft in dieser Reihenfolge ab. (41, 42)

2.4.8.2. Embryopathica thyreotica

Die Embryopathica thyreotica bei Hyper- und Hypothyreose der Mutter kann ebenfalls Anlaß zu Mißbildungen des Kindes in Form von Entwicklungsstörungen des Gehirns bis zu Anenzephalie, Skelettmißbildungen, Gaumenspalte, Spina bifida, Herzfehler oder multiplen Mißbildungen sein.

Bei unbehandelter Thyreosen der Mutter können bis zu 50 % Fehlgeburten oder lebensunfähige Frühgeborene auftreten, bei behandelten Schilddrüsenerkrankungen der Mutter schwanken die Werte zwischen 19 - 30 % . (42)

Thyroxinüberschuß im mütterlichen Organismus hemmt die Entwicklung der fetalen Schilddrüse bis zum Kretinismus. Ein thyreotoxischer Zustand des Neugeborenen äußert sich in Unruhe, Zyanose, Exophthalmus, gehäufte Stuhlentleerungen, Tachypnoe, Tachykardie, Kardiomegalie, Schilddrüsenschwellung.

Ebenso kann eine Radiojodtherapie der Mutter das Kind schädigen, da die kindliche Schilddrüse durch Radiojod bis zur Hypothyreose beeinträchtigt wird. (42)

2.4.8.3. Phenylketonurie

Phenylketonurie ist eine mit Schwachsinn verbundene sog. Stoffwechselkrankheit, die auf ein rezessives Allelpaar zurückgeht. Die Symptome können auf einen Mangel an dem Enzym Phenylalanin-Hydroxylase zurückgeführt werden. Das Fehlen des aktiven Enzyms blockiert den Stoffwechselschritt von der Aminosäure Phenylalanin zur Aminosäure Tyrosin, so daß sich Phenylalanin im Blut und in der Spinalflüssigkeit ansammelt. Ein Teil wird über einen Nebenweg des Stoffwechsels zu Phenylbrenztraubensäure umgewandelt und teilweise im Urin ausgeschieden. Der erhöhte Spiegel von Phenylalanin und Phenylbrenztraubensäure bewirkt zusammen mit dem Tyrosinmangel eine chemische Veränderung des Zellmilieus. Diese wird als Ursache für strukturelle und funktionelle Veränderungen der Nervenzellen im Gehirn angesehen, die sich als Schwachsinn äußern. (3)

Etwa 80 % der Kinder von Phenylketonurikerinnen sind geschädigt. Im Vordergrund steht die Mikroenzephalie, daneben intrauterine Wachstumsretardierung, verschiedene Mißbildungen und eine erhöhte Rate an Spontanaborten (32).

Eine Literaturzusammenstellung von 72 Fällen, in denen Mütter einen Phenylalaninspiegel über 20 mg/100 ml hatten, berichtet, daß bei 54 % Mikroenzephalie, bei 46 % intrauterine Wachstumsretardierung und bei 35 % neurologische Auffälligkeiten vorlagen. (45)

Eine phenylalaninfreie Diät vor dem Eintreten der Schwangerschaft (Phenylalaninspiegel unter 20 mg/100 ml) verhindert bis auf Einzelfälle Mißbildungen (46).

2.4.8.4. Epilepsie

Seit drei Jahrzehnten ist bekannt, daß Fehlbildungen unter Nachkommen von Epileptikerinnen 2 - 3 mal so häufig sind wie in der Normalbevölkerung. Vorwiegend wurden größere Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Herzfehler, Mikroencephalus und Hernien gehäuft beobachtet. Einige Autoren machten jedoch auf kleinere Anomalien der Facies und Hypoplasie von Endphalangen und Nägel aufmerksam. (62)

Ob den Antikonvulsiva oder Anlage der Epilepsie die erhöhte Fehlbildungsrate anzulasten sei, konnte noch nicht eindeutig entschieden werden (62).

Eine antikonvulsive Behandlung in der Schwangerschaft ist trotz ihres teratogenen Potentials angezeigt, wenn sie zur optimalen Anfallskontrolle der Epileptikerin benötigt wird. Zwischen dem 20. bis 40. Schwangerschaftstag sollte die Dosis des Antiepileptikums so niedrig wie möglich gehalten werden (möglichst unter Kontrolle der Serumkonzentration). Zur Risikominderung sollten Kombinationen mit anderen Antiepileptika oder anderen Medikamenten vermieden werden.

Bisher ging man davon aus, daß behandelte epileptische Mütter mit einem Mißbildungsrisiko von 6 %, unbehandelte epileptische Mütter von 4,2 % und nicht epileptische Mütter von 2,5 % rechnen müssen. Nach neueren Untersuchungen trifft die Annahme nicht zu. Eine Epilepsie selbst scheint nicht mit einer erhöhten Häufigkeit fetaler Mißbildungen einherzugehen; wohl aber verdoppeln in der Schwangerschaft verabreichte Antiepileptika das Mißbildungsrisiko im Vergleich zu Frauen, die diese Mittel nicht erhalten (mit Antiepileptika beträgt die durchschnittliche Mißbildungsrate 6,4 %, ohne Antiepileptika 3,2 %).

Bei den beobachteten Mißbildungen handelt es sich überwiegend um Spaltbildungen im Bereich der Lippen, des Kiefers und Gaumens, um Herzfehler oder Skelettanomalien. Für bestimmte Antiepileptika wurde ein spezifisches Mißbildungssyndrom mitgeteilt ("fetales Hydantoin-" bzw. "Trimethadion-Syndrom"). (4)

Die meisten angeborenen Defekte wurden mit der Anwendung von Phenytoin, Phenobarbital und Primidon in Verbindung gebracht.

Die seit längerem im Handel befindlichen und immer noch meist verordneten Wirkstoffe kommen vielleicht damit zu Unrecht in Mißkredit; denn für die neueren Substanzen fehlen einschlägige Erfahrungen wie z. B. für Carbamazepin, das sich im Tierversuch als teratogen erwies. Ein geringes teratogenes Risiko für den Menschen birgt wahrscheinlich Ethosuximid während von der Verwendung von Trimethadion in der Schwangerschaft wegen seines hohen teratogenen Potentials abgeraten werden muß. Unzureichende Erfahrungen liegen mit Valproinsäure vor. (4)

Frauen im gebärfähigen Alter sollten nicht unnötig Antiepileptika erhalten. Besteht eine mehrjährige Anfallsfreiheit, sollte nach Möglichkeit vor Beginn der Schwangerschaft das Antiepileptikum abgesetzt werden. Unter antiepileptischer Therapie beträgt die Chance für eine Frau, ein gesundes Kind zur Welt zu bringen, mindestens 90 %. Eine Indikation zum routinemäßigen Abbruch der Schwangerschaft ist damit nicht gegeben. Nach dem ersten Schwangerschaftsdrittel ist eine bereits bestehende antiepileptische Medikation beizubehalten, denn weiter ungünstige Auswirkungen auf den Feten sind hierdurch nicht zu erwarten. Indes könnte ein plötzlicher Therapieabbruch durch Verlust der Anfallskontrolle Folgen für Mutter und Kind haben. Antiepileptika erscheinen in niedrigen Konzentrationen in der Muttermilch. (4)

2.5. Untersuchungsmethoden zur Prüfung auf Embryotoxizität

Methoden zur Untersuchung auf eventuelle Embryotoxizität werden folgendermaßen beschrieben:

2.5.1. Tierexperiment

Tierexperimente werden seit ca. 40 Jahren systematisch eingesetzt. Die Zulassung eines Medikamentes setzt voraus, daß die neue Substanz an mindestens zwei Tierarten getestet wird. Davon soll eine Art kein Nagetier sein. Als Nager werden Ratten oder Maus, als Nichtnager Kanninchen bevorzugt. Für teratologische Untersuchungen kommen auch Hund, Schaf, Katze, Schwein, Hamster, Meerschweinchen und Primaten in Frage. Die Zulassung vom Bundesgesundheitsamt verlangt eine Testreihe an Säugetieren. In diesen Versuchen werden mindestens zwei verschiedene hohe Dosen angewandt sowie eine Kontrollreihe erstellt.

Der Tierorganismus sollte idealerweise das Medikament pharmakodynamisch so verarbeiten wie der menschliche Organismus. Eine Schwierigkeit besteht darin, die Applikationsform zu wählen, daß sie den Bedingungen beim Menschen entspricht. Leider hat ja die Thalidomid-Katastrophe gezeigt, daß Tierexperimente sich nicht exakt auf den Menschen übertragen lassen.

2.5.2. Fallstudien

Einzelne Fälle von Schädigungen an Kindern, die dem Arzt auffallen, werden genauer untersucht. Dadurch wurde die Röteln- und Thalidomid-Embryopathie entdeckt. Dieses Verfahren ist jedoch leider sehr unexakt, da von einem Einzelfall aus nur zufällig auf eine allgemeingültige Erkenntnis geschlossen werden kann.

2.5.3. Retrospektive Studien

Die Studien bauen auf dem Prinzip auf, daß nach zurückliegenden Ereignissen geforscht wird.

Zweierlei Wege sind möglich:

- Ausgehend von einem Kollektiv mißgebildeter Kinder (Aborten oder Funktionsschäden) möglichst des gleichen Typs, untersucht man, ob bestimmte Ereignisse in der Schwangerschaft gehäuft aufgetreten sind.
- Man untersucht Schwangere, die in der Schwangerschaft der gleichen Noxe ausgesetzt waren und überprüft den Ausgang der Schwangerschaft.

Vorteile dieser Methode sind, daß man schnell eine große gleichartige Gruppe zusammenstellen kann, was sich als Suchmethode vorteilhaft erweist.

Die Aussagekraft ist jedoch eingeschränkt:

Teilweise weit zurückliegende Ereignisse sind nicht mehr im Gedächtnis gegenwärtig. Die Angaben der Mütter sind nicht mehr vollständig, oft wird ein wichtiges Detail ausgelassen.

Außerdem machen Mütter von geschädigten Kindern oft aus emotionalen Gründen mehr Angaben als Mütter von gesunden Kindern.

2.5.4. Prinzip der prospektiven Studien ist:

Die Schwangere wird schon in der Frühschwangerschaft erfaßt, Daten während der gesamten Schwangerschaft gesammelt und anschließend das Kind vom Arzt weiter untersucht.

Diese Art der Untersuchungsmöglichkeit relativ zuverlässig, da alle interessierenden Fragen schon im voraus erfaßt werden können. Nachteile sind die lange Zeitdauer, der große Kostenaufwand, der große Personalbedarf und die relativ kleinen Gruppen mit gleicher Charakteristik, was wiederum die Aussagekraft schmälert.

Eine große prospektive Studie wurde seit 1964 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert: "Schwangerschaftsverlauf und Kindsentwicklung".

In dieser Untersuchungsreihe mit 21 Frauenkliniken wurden 14774 Schwangere im 1. Trimenon der Schwangerschaft erfaßt. Die etwa 4500 Einzeldaten pro Fall umfassen ärztliche Untersuchungen, Tagebuch der Mutter nach festgelegtem Schema, verschiedene Laboruntersuchungen, Geburtsdaten, histologische und makroskopische Untersuchungen der Plazenta, Untersuchungen der Kinder bei Geburt und im Alter von 3 - 5 Tagen, 6 Wochen sowie 9, 18 und 36 Monaten.

Die Aussagekraft dieser Studie ist mit Vorsicht zu beurteilen. Fallstudien dienen nur zur Hypothesenbildung. Statistische Analysen der retro- und prospektiven Studien beinhalten meistens eine Irrtumswahrscheinlichkeit von etwa 5 %. Die Irrtumswahrscheinlichkeit gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß bei der statistischen Analyse festgestellte Zusammenhänge rein zufällig sind. Die Anzahl der untersuchten Patienten spielt dabei eine große Rolle. Ebenso sind verschiedene Störfaktoren im Einzelfall zu berücksichtigen, wie Alter der Mutter, Krankheiten der Mutter, Sozialstatus, Totgeburten und Aborte in der Vorgeschichte.

3. Problematik

Meine Aufgabe bestand darin, aus dem Patientengut der Genetischen Beratungsstelle München und der Beratungsstelle des Gesundheitsamtes München die Akten der Patientinnen herauszusuchen, die eine Schädigung ihres Kindes befürchteten. Dabei wurden vermeintliche Belastungen durch Medikamente, Röntgenstrahlen, Drogen, Rauchen, Alkohol und Umweltchemikalien während oder vor der Schwangerschaft berücksichtigt.

Weitere Erkenntnisse sind nötig, um teratogene Einflüsse auf die fetale Entwicklung zu prüfen. In der Genetischen Beratungsstelle München werden ca. 10 % aller Beratungsgespräche wegen vermuteten teratogenen Schädigungen des ungeborenen Kindes geführt. Aufgabe meiner Arbeit war es, den Ausgang der Schwangerschaften unter vermeintlichen teratogenen Belastungen retrospektiv zu ermitteln.

4. Material und Methode der zugrundeliegenden Untersuchung

4.1. Patientengut

Insgesamt 426 Patientenakten dienten als Grundlage meiner Untersuchungen. Die Beratungsgespräche fanden im Zeitraum zwischen 1974 - 1982 statt.

Die betreffenden Akten ermittelte ich anhand von Karteikarten, auf denen der Beratungsgrund vermerkt war, bzw. von Lochkarten und suchte diese im Archiv heraus. Dabei waren leider einzelne Akten unauffindbar. Aus manchen Unterlagen ging nicht genau der Zeitpunkt der Einwirkung der Noxe hervor, es war lediglich der Vermerk "in der Frühschwangerschaft" zu entnehmen.

Vor allem bei manchen älteren Akten fehlten die Antwortschreiben der beratenden Ärzte, sodaß ein Hinweis auf die Art und den Ausgang der Beratung fehlte.

Ansonsten konnte ich die einzelnen Fälle anhand der Aufzeichnungen des Beratungsgespräches verfolgen. Aus den Unterlagen entnahm ich allgemeine Daten der Patientinnen wie Adresse, Tag der Beratung, Alter.

Ein Übersichtsbogen gab die Schilderung der Patientin wieder. Eingenommene Medikamente und Drogen waren aufgelistet. Ärztliche Atteste bestätigten vielfach die Verordnung dieser Medikamente. Bei Röntgenbestrahlungen lagen vielfach Abschätzungen über die Dosishöhe am Uterus vor. Gegebenenfalls waren Berechnungen des behandelnden Arztes bzw. eine Stellungnahme des Bundesgesundheitsamtes angefordert worden.

Die Patientinnen kamen von sich aus bzw. auf Anraten eines vorher behandelnden Arztes.

Das Patientengut bestand vorwiegend aus Frauen zwischen 16 und 45 Jahren. Einzelne Beratungsgespräche wurden von Männern gewünscht, die einer teratogenen Belastung (meist Strahlung) ausgesetzt waren und wissen wollten, ob eine Gefahr besteht, daß ihre Kinder geschädigt zur Welt kommen.

4.2. Angewandte Methode der retrospektiven Studie

Das Prinzip meiner Methode beruhte auf einer retrospektiven Untersuchung, auf der Frage nach zurückliegenden Ereignissen.

Die Patientinnen waren in bzw. vor der Schwangerschaft einer eventuellen teratogenen Noxe ausgesetzt. Schwangere mit gleichen Ereignis in der Schwangerschaft werden in meiner Auswertung zu einer Gruppe zusammengefaßt.

Der Schwangerschaftsverlauf und -ausgang wurde mittels eines Fragebogens überprüft: Dabei unterschied ich zwischen Patientinnen, die während der Beratung schwanger waren und denen, die eine Schwangerschaft planten. Der Fragebogen wurde in zwei verschiedenen Ausfertigungen versandt.

Genetische Beratungsstelle
Goethestraße 29

8000 München 2

F R A G E B O G E N

Sehr geehrte Frau

Sie waren bei uns in der genetischen Beratungsstelle. Zum Zeitpunkt der Beratung waren Sie schwanger. Wir würden uns freuen, wenn Sie uns mitteilen könnten, wie die Schwangerschaft verlaufen ist und bitten Sie, nachfolgende Fragen zu beantworten:

- 1) Gab es im Verlauf der Schwangerschaft Komplikationen (z. B. Blutungen, Krankenhausaufenthalt etc.)? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, welche:

- 2) Traten bei der Geburt Ihres Kindes Schwierigkeiten auf (z. B. vorzeitiger Blasensprung, Kaiserschnitt, Zangen Geburt etc.)? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, welche:

bitte wenden

Genetische Beratungsstelle
Goethestraße 29

8000 München 2

I

I

F R A G E B O G E N

Sehr geehrte Frau

Sie waren bei uns in der genetischen Beratungsstelle. Zum Zeitpunkt der Beratung planten Sie eine Schwangerschaft. Könnten Sie uns mitteilen, ob inzwischen eine Schwangerschaft eingetreten ist. Falls ja, bitten wir Sie nachstehende Fragen zu beantworten:

- 1) Gab es im Verlauf der Schwangerschaft Komplikationen (z. B. Blutungen, Krankenhausaufenthalt etc.)? Ja ☐ Nein ☐
Wenn ja, welche:

- 2) Traten bei der Geburt Ihres Kindes Schwierigkeiten auf (z. B. vorzeitiger Blasensprung, Kaiserschnitt, Zangengeburt etc.)? Ja ☐ Nein ☐
Wenn ja, welche:

bitte wenden

3) Daten aus dem Mutterpaß bzw. dem Untersuchungsheft für Kinder:

- a) Schwangerschaftsdauer:
- b) Geburtsdauer:
- c) Geburtsdatum:
- d) Geburtsgewicht:
- e) Geburtslänge:
- f) Kopfumfang:
- g) Apgar - Wert:

4) Ergaben sich Hinweise für eine angeborene Erkrankung Ihres Kindes bei der Geburt? Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, welche:

5) Verlief die weitere Entwicklung Ihres Kindes in irgendeiner Weise auffällig?

Ja ☐ Nein ☐

Was fiel Ihnen auf?

Der Fragebogen wird von uns an alle Patienten der genetischen Beratungsstelle versandt. Ihre Mitarbeit ist für uns besonders wichtig, da die Ergebnisse der Umfrage es uns ermöglichen, in künftigen Beratungsfällen noch präzisere Angaben zu machen.

Für die baldige Rücksendung des Fragebogens im beiliegenden Kuvert wären wir Ihnen dankbar. Selbstverständlich werden Ihre Angaben vertraulich behandelt.

Vielen Dank für Ihre Bemühungen!



Prof. Dr. J. Murken



Dr. M. Endres

Die Schwangerschaft war laut Akten des Beratungsgespräches bekannt. Die Patientinnen wurden mittels des Fragebogens speziell nach auffälligen Ereignissen in der Schwangerschaft befragt, die eventuell die Schwangerschaft beeinflussten. Die Frage nach Komplikationen während der Geburt sollte ein Geburtstrauma des Neugeborenen erkennen lassen.

Fragen aus dem "Untersuchungsheft für Kinder", das jede Mutter in der Schwangerschaft erhält, gaben Auskunft über einzelne Daten des Neugeborenen (Geburtsdatum, Größe, Kopfumfang, Gewicht, APGAR-Wert).

Der "APGAR"-Wert, benannt nach der zeitgenössischen Anästhesistin Virginia Apgar, geb. 1909, dient zur Kennzeichnung des Zustandes eines Neugeborenen, während der ersten Lebensstunden: Es werden fünf Faktoren registriert: Hautfarbe, Atembewegungen, Herzfrequenz, Spannungszustand der Muskulatur (Muskeltonus), Antwort auf bestimmte Reize (Reflextätigkeit). Diese werden mit den Punkten (0, 1, oder 2) bewertet und in ein Schema eingetragen. Die Summe ergibt den Zustand des Neugeborenen (10 = normal, 6 - 9 = gefährdet, unter 5 = lebensgefährlich). (35)

Zusätzlich wurden nach Schwangerschafts- und Geburtsdauer gefragt, um etwaige Abnormitäten erkennen zu können (z. B. verminderte Tragezeit).

In den Fragen 4 und 5 konnten die Mütter angeborene Erkrankungen bzw. Auffälligkeiten an ihrem Kind eintragen.

Ein beiliegendes, frankiertes Rückkuvert sollte eine größere Anzahl von Patientinnen zu Rückantworten anregen.

Im Verlauf der Fragebogen-Aktion stellte sich heraus, daß manche Adressen nicht mehr stimmten und die Briefe zurückkamen.

Das Adressbuch von München gab auch nur in wenigen Fällen Auskunft über neue Anschriften. Telefonbücher von Bereichen außerhalb Münchens führten zu keinem besseren Resultat. Vor allem Patientinnen, die Mitte bis Ende der siebziger Jahre die Beratungsstelle aufsuchten, waren nur schwer zu erreichen. Da die zurückgesandten Briefe überwiegend den Vermerk "Empfänger unbekannt" trugen und keine neue Adresse auszumachen war, was auch auf die Tatsache zurückzuführen ist, daß meistens nur die Ehemänner im Adressbuch aufgeführt werden - mußte auf diese Antworten verzichtet werden.

Im Abstand von einigen Wochen schrieb ich die Patientinnen, die nicht geantwortet hatten bis zu dreimal an. Auch hier blieben einige Briefe ohne Rückantwort.

Ergebnis der eingehenden Post waren überwiegend positive Berichte über das Beratungsgespräch, manchmal mit beiliegendem Foto des Kindes, was die Freude der Mutter ausdrückte. Eine Patientin ließ es sich nicht nehmen, ihr Kind persönlich vorzustellen. Die Mehrzahl der Patientinnen waren sehr dankbar für die Beratung und gaben gerne ausführlich Auskunft.

Leider waren auch ein paar ungehaltene Briefe darunter, welche die Enttäuschung der Frauen widerspiegeln, die kein Kind bekommen hatten.

5. Eigene Untersuchungen

5.1. Interruptionis nach Einwirkung von verdächtigen Teratogenen während oder vor einer Schwangerschaft

Aus 426 Beratungsgesprächen folgten 84 Interruption-Anträge teils auf Anraten der behandelnden Ärzte, teils auf dringenden Wunsch der Patientinnen.

5.1.1. Die Gründe für eine Befürwortung setzen sich folgendermaßen zusammen:

Tabelle 6

<u>Belastung in Schwangerschaft</u>	<u>Anzahl d. Patientinnen</u>
Alkoholabusus	6
Antibiotika	14
Antiepileptika	1
Antimykotika	1
Antiparasitika	6
Drogen	3
Gallenwegstherapeutika	1
Hormone	11
Narkotika	2
Psychopharmaka	7
Strahlenbelastung	8
" + Medikament	6
Tuberkulostatika	5
Urologika	1
Zytostatika	1
Sonstige Gründe	11
	84

5.1.2. Zusammenstellung der Ergebnisse, die zum Schwangerschaftsabbruch führten:

- 1) Chronischer Alkoholabusus über ein oder mehrere Jahre in sechs Fällen Grund zum befürworteten Schwangerschaftsabbruch. Teilweise wurden täglich ca. 1 Flasche Whisky konsumiert. Es bestand die Gefahr, daß die Kinder mit embryofetalen Alkoholsyndrom geboren würden.
- 2) Einnahme von Hydantoinpräparaten in der Frühschwangerschaft einer Epileptikerin wurde ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko des Kindes befürwortet.
- 3) Antibiotika-Einnahme führten 14mal zur Interruptio, wobei es sich 11mal um Tetracyclin-Präparate handelte, die in der Frühgravidität eingenommen wurden, 2mal um Trimethoprim und einmal um Chloramphenicol.
- 4) Der Interruptio-Antrag bei Einnahme von Antimykotika (Ketocornazol) wurde einmal befürwortet, da sich im Tierversuch Extremitätenmißbildungen nachweisen ließen.
- 5) Die Teratogenität der Wirkstoffe Tinidazol, Nimorazol und Metronidazol in Antiparasitika konnten vom Hersteller nicht ganz ausgeschlossen werden. Sechsmal war ein Abbruch indiziert.
- 6) Bei längerer Abhängigkeit von sog. härteren Drogen wie Heroin, LSD und Einnahme von höheren Dosen kann eine Schädigung des Kindes nicht ausgeschlossen werden. Drei Schwangerschaftsabbrüche basierten auf Drogenkonsum.

- 7) Der Wirkstoff Chenodesoxycholsäure in Gallenwegstherapeutika ist wegen ungenügender Erfahrung in der Schwangerschaft kontraindiziert. (45). Ein Abbruch.
- 8) Hormonpräparate mit Androgenen und synthetischen Progestagenen und Östrogenen führten elfmal zur Interruptio. Diese Androgen-Wirkstoffe in hoher Dosierung können nachweislich eine Vermännlichung weiblicher Feten hervorrufen.
- 9) Narkosemittel (Halothan/Lachgas) zusammen mit Einnahme von Medikamenten (Schlafmittel, Prämedikation) führte zweimal zum Abbruch.
- 10) Psychopharmaka wie Neuroleptika (Chlorpromazin), Antidepressiva, Tranquillantien (Chlordiazepoxid), zentral dämpfende Mittel (Chlor-methiazol) waren siebenmal der Grund eines Schwangerschaftsabbruches. Bei diesen Patientinnen wurden andererseits auch ihre Grundkrankheit wie Schizophrenie, depressive Verstimmung bzw. depressive Störungen mit bei der Entscheidung berücksichtigt.
- 11) Ebenso verhält es sich bei den Tuberkulostatika (Rifampicin, Myambutol, Ethambutol INH). Die Krankheit Tuberkulose an sich fällt in diesen fünf Fällen den Entschluß zum Abbruch der Schwangerschaft.
Rifampicin zeigt im Tierversuch (außerdem schon) bei der 3-5 fachen therapeutischen Dosis teratogene Effekte.
- 12) Bei Urospasmon (Nitrofurantoin) und Ugurol (Transexamsäure) besteht eine mögliche Teratogenität beim Menschen, konkrete Hinweise sind nicht vorhanden. Beim Medikament Ugurol (Transexamsäure), das die Patientin zusätzlich einnahm, wird vom Hersteller eine strenge Indikation in der Schwangerschaft gefordert.
Hohe Dosen dieses Antifibrinolytikums haben in Tierexperimenten bei erwachsenen Tieren Retinopathien ausgelöst. Teratologische Effekte während der Schwangerschaft wurden nicht beobachtet.

- 13) Die Behandlung eines malignen Lymphoms mit dem Zytostatika Methotrexat war Grund eines Schwangerschaftsabbruches. Zytostatika haben sich in allen Tierversuchen und beim Menschen als teratogen erwiesen.
- 14) Unter sonstige Gründe fielen einmal elektro-galvanische Strombäder wegen Schmerzen in der Halswirbelsäule während der Frühschwangerschaft, Gravidität trotz CU-Spirale, congenitale Hüftgelenksluxation zusammen mit Einnahme von Schmerzmitteln wie Thomapyrin, Optalidon, sowie soziale Gründe der Patientinnen.
- 15) Strahlungsbelastungen als Grund zur Interruptio waren:
- Adeno-Karzinom-Bestrahlung
 - Röntgenuntersuchung eines Ulcus duodeni
 - Ausscheidungsprogramm mit Colonkontrasteinlauf (Dosis 0,4 - 4 rem)
 - Magen-Darm-Röntgenaufnahme
 - Schilddrüsenszintigramm mit Lungenaufnahme
 - Röntgenaufnahme von
 - Knie und Zähne + Dexamethason
 - Kiefer + Narkose (Thiopental)
 - Unterschenkel + Schmerzmittel
 - Lendenwirbelsäule + Darmerkrankung
 - Radio-Jod-Therapie
- drei bis vier Monate vor der Konzeption (erhöhtes Fehlbildungsrisiko)

Vor allem bei Röntgenbestrahlungen der Mütter wurden die persönliche, psychische Belastung und eventuelle Krankheit (Adeno-Ca) mit berücksichtigt und dem Wunsch zu einer Interruptio nachgekommen. Die Strahlungsbelastungen durch Röntgenaufnahmen erreichte jedoch hier nach Abschätzung bzw. Dosisberechnung nicht die 10 rad Grenze, bei der aus strahlenhygienischer Sicht ein Abbruch zu überdenken wäre.

Tab. 7

Strahlenexposition bei Untersuchungen (rem) (94)

Untersuchungsart	mittlere Dosis am Uterus	durchschnittl. Schwankungsbr.
i. v. Urographie	1,0	0,2 - 0,3
Contrasteinlauf	0,9	0,01 - 2,9
Magenbreipassage	0,05	0,01 - 0,2
Lunge/Thorax	0,002	0,0005 - 0,01
Oberschenkel und Knie	0,02	0,01 - 0,2
Unterschenkel und Fuß	0,0005	0,00001 - 0,002
Zahnaufnahmen	0,00001	0,000005 - 0,0002

Bei einer Radio-Jod-Therapie kann das Risiko der Belastung der fetalen Schilddrüse und damit ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nicht ausgeschlossen werden.

5.2. Schwangerschaftsverläufe unter eventuell teratogenen Belastungen

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht der zurückgesandten ausgefüllten Fragebögen. Von 181 angeschriebenen Patientinnen konnten die Rückantworten ausgewertet werden. Sechs Patientinnen informierten die Genetische Beratungsstelle, daß eine Interruptio vorgenommen wurde. Die auszuwertenden Fälle werden unter gleichartigen Wirkgruppen bzw. Belastungen zusammengefaßt. Schwangerschaftsabbrüche werden hier nicht mehr berücksichtigt. Sie erscheinen im Abschnitt 5.1.

5.2.1. Tabellarische Auflistung der eingegangenen Fragebögen

Tabelle 8

siehe folgende Seiten

Einwirkende Noxe	Komplikationen während d. Schw.	Schwierigk. bei Geburt	Hinweis auf angebort. Erkr.	Auffälligk. in Entwickl.	Schwanz.-Dauer	Geb.-Gew.	Geb.-Länge	Kopfumf.	APGAR-W
Alkohol									
1. Alkoholabhängig	Krankenhaus	-	-	-	keine Angaben	3200 g	50 cm	34 cm	9/10/10
2. "	-	Sektio Caesare	-	-	-				
3. "	-	-	-	-	40 Wochen	3050 g	49 cm	34,5 cm	9/10/10
4. "	-	-	-	-	40 Wochen	2650 g	49 cm	32 cm	10/10/10
5. "	-	Sektio caesare	-	-	38 Wochen	3330 g	50 cm	36 cm	9/10/10
6. "	Varicosis	-	-	-	40 Wochen	3500 g	52 cm	33 cm	9/10/10
7. "	-	-	-	-	42 Wochen	2800 g	47 cm	34,5 cm	9/10/10
8. "	Blutungen	-	-	-	41 Wochen	3170 g	51 cm	36 cm	10
9. Schwangere trinkt gelegent. vorz. Mehen, Tokolyse	Krankenhaus	Spiegel-entbind.	Pneumothorax intrauterin. Infekt	Intensivst.	32 Wochen	1580 g	43 cm	26,5 cm	9/10/10
10. Ehemann Alkohol.	-	Sektio c. vorz. Blas.	-	-	39 Wochen	3750 g	55 cm	37 cm	9/10/10
11. "	-	-	-	-	40 Wochen	3750 g	50 cm	33,5 cm	10/10/10
12. "	Blutungen	-	-	-	40 Wochen	3040 g	51 cm	35 cm	9/10/10
13. "	-	-	-	-	39 Wochen	3210 g	49 cm	35 cm	9/10/10
14. "	-	vorz. Bl-spr.	-	-	40 Wochen	3800 g	50 cm	37 cm	----
15. und Rauchen	-	vorz. Blasenspr.	-	-	40 Wochen	3250 g	50 cm	34 cm	9/10/10

Einwirkende Nove	Komplikationen während der Schw.	Schwierigk. bei Geburt	Hinweis auf angebort. Erkr.	Auffälligk. in Entwickl.	Schwan.-Dauer	Geb.-Gew.	Geb.-Länge	Kopfunf.	APGAR-W.
<u>Antibiotika - Chemotherapeutika</u>									
31. Tetracycline	vorzeitige Wehen	-	kariöser Schneidezahnbefall	-	41 Wochen	3440 g	49 cm	37 cm	9/10/10
32. "	-	Darmschnitt	-	-	41 Wochen	3920 g	58 cm	38 cm	8/9/10
33. "	-	-	-	-	40 Wochen	3340 g	50 cm	34,5 cm	9/10/10
34. "	-	-	-	-	keine Angaben	-	-	-	-
35. "	-	-	-	-	42 Wochen	3210 g	50 cm	35 cm	9/10/10
36. "	-	-	-	-	40 Wochen	4050 g	53 cm	35,5 cm	9/10/10
37. "	-	-	-	-	40 Wochen	2930 g	50 cm	34 cm	9/10/10
38. "	-	-	-	-	40 Wochen	3500 g	52 cm	35 cm	-
39. "	Krankenhaus	vorz. Blasen-sprung	-	-	38 Wochen	2750 g	49 cm	32 cm	9/10/10
41. Trimethoprim	Blutungen	Sectio C.	-	-	40 Wochen	3030 g	52 cm	36 cm	9/10/10
42. "	-	vorz. Blas.	-	-	40 Wochen	3100 g	50 cm	33 cm	9/10
43. "	-	Vakuumextr.	-	-	41 Wochen	3350 g	51 cm	36 cm	10/10/10
44. "	vorz. Wehen	-	-	-	37 Wochen	2760 g	49 cm	35 cm	9/10/10
45. "	-	Sectio C.	-	-	40 Wochen	3500 g	53 cm	37,5 cm	9/10/10
46. " + Pen.	Abgang in 11. Schwangerschaftswoche	-	-	-	-	-	-	-	-
47. " + LSD	27. Woche: Öffnen d. Gebä.	Frühgeburt	-	cerebrale Bewegungsst.	31 Wochen	1610 g	39 cm	29 cm	10
48. Sulfonamid	Cervicx Insuffiz.	-	-	-	39 Wochen	3100 g	51 cm	34 cm	9/10/10
49. Penicillin + Trimethoprim	Abgang in 11. Schwangerschaftswoche	-	-	-	-	-	-	-	-

Einwirkende Noxe	Komplikationen während d. Schw.	Schwierigg. bei Geburt	Hinweis auf angebort. Erkr.	Auffälligk. in Entwickl.	Schwan.-Dauer	Geb.-Gew.	Geb.-Länge	Kopfumf.	APGAR-4.
<u>Analgetika</u>									
16. Salicylsäure D.	-	vorz. Blasensprung	-	-	40 Wochen	3250 g	50 cm	34 cm	9/10/10
17. "	-	vorz. Blasensprung	-	-	42 Wochen	3080 g	50 cm	34 cm	9/10/10
18. "	-	-	-	-	41 Wochen	4050 g	53 cm	38 cm	10/10/10
19. "	Blutungen starke Wehen	vorzeitiger Blasensprung	-	-	39 Wochen	4560 g	56 cm	39 cm	8/9/10
20. "	-	-	-	-	39 Wochen	3140 g	51 cm	35 cm	10/10/10
21. "	-	vorz. Blasensprung	-	-	36 Wochen	3000 g	52 cm	-	-
22. Pyrazol-D.	Blutungen	Plazenta löste sich nicht	-	-	37 Wochen	2260 g	47 cm	32 cm	9/10/10
23. "	-	-	-	-	41 Wochen	3460 g	50 cm	34 cm	9/10/0
24. "	Abgang in der 16. Schwangerschaftswoche	-	-	-	41 Wochen	3610 g	53 cm	33 cm	9/9/10
25. "	-	vorzeit. Blasensprung	-	-	39 Wochen	3090 g	48 cm	34 cm	9/9/10
26. "	vorzeit. Wehen	vorzeit. Blasensprung	-	-	-	2350 g	48 cm	34 cm	7/9/10
27. "	-	vorzeit. Blasensprung	-	-	40 Wochen	3600 g	53 cm	36 cm	8/9/10
28. Säure-Antiphlogistika	-	Sectio c.	-	-	39 Wochen	4130 g	55 cm	39 cm	10/10/10
29. "	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30. " + Antirheumat.	Blutungen	Nabelschnur um Hals	Sichelfuß	Colibakt. im Blut, Meningitis	38 Wochen	2600 g	45 cm	32 cm	9/10/10

wirkende Nuxe
 komplikaationen
 während der Schw.
 Schwärz. bei Geburt
 Hinweis auf
 angeb. Erkr.
 Auffällig.
 in Entwickl.
 Schw.-dauer
 geb.-m. w.
 vord.-länge
 Kopulm. (in AN-1.

Antikonvulsiva

50. "	Blutungen	angewachs. Nachgeburt	-	-	38 Wochen	2900 g	50 cm	34 cm
51. "	-	-	-	-	40 Wochen	3120 g	52 cm	36 cm 10
52. "	-	-	-	-	39 Wochen	3650 g	52 cm	39 cm 8/10/10

Antirheumatika

53. "	-	Seccio c.	-	-	40 Wochen	3880 g	54 cm	34 cm 8/9/10
54. " +Analget.	Blutungen	Nabelschn. um Hals	Sichelfuß	Colibakt. im Blut, Meningitis	38 Wochen	2600 g	45 cm	32 cm 9/10/10

Antiasthmatika

55. "	Harnwegsinf.	vorz. Bl-sp. Seccio-c.	-	-	37 Wochen	2280 g 2600 g	48 cm 49 cm	32,5 cm 7/9/9 33,5 cm 9/10/10
-------	--------------	---------------------------	---	---	-----------	------------------	----------------	----------------------------------

Antitussiva

56. "	-	-	-	-	40 Wochen	3750 g	53 cm	34 cm 8/9/10
-------	---	---	---	---	-----------	--------	-------	--------------

Antiparasitika

57. Wurmmittel - - - - - 39 Wochen 2920 g 50 cm 34 cm 10

58. " - - - - - 40 Wochen 3400 g 50 cm 36 cm -

59. Trichomonad.; Abgang in der 13./14. Schwangerschaftswoche

60. " Abgang in der 9. Schwangerschaftswoche

61. " Blutungen - - - - - 40 Wochen 3210 g 53 cm 34 cm 9/10/10

62. Antimykotika Anheben d. Gebärmutter in 3. Mt. mittel - - - - - 41 Wochen 3780 g 54 cm 35 cm 10

(Medikament "Arlin Kombi")

Einwirkende Noxe komplikationen während der Schw. Schwerigk. Hinweis auf angebör. Erkr. Auffällig. Schwän-blüte. Geb.-misch. Geb.-Länge Kopfuml. Abn. M...

Chemikalien

63. "Terpentin - Vorzeit. Blasenspr. - motor. Stör. 35 Wochen 2500 g 45 cm 32,5 cm4/?/?
64. "Quecksilb. vorz. Wehen - vorzeit. Blasenspr. - 39 Wochen 3090 g 48 cm 34 cm 9/9/10
65. "Insektizid - - - 42 Wochen 3200 g 52 cm 34 cm 10/10/10
66. "Insektizid - - - 41 Wochen 4200 g 53 cm 37 cm 9/10/10

Cholagoga

67. " - - - 40 Wochen 3300 g 52 cm 36 cm 10/10/10

Cortison

68. " vorz. Wehen - vorzeit. Blasenspr. - 38 Wochen 2600 g 50 cm 34,5 cm -
69. " Blutungen - - 40 Wochen 2880 g 50 cm 34 cm 9/10/10
70. " Krankenhaus - - 41 Wochen 3000 g 48 cm 35 cm 9/10/10
71. " - - - 40 Wochen 2650 g 50 cm 34 cm 9/10/10
72. " Cerclage - - Spreizhose Hyperopie 39 Wochen 3210 g 51 cm 33 cm 9/10/10

1. Untersuchung	symptomatische während der Schw.	Schwierich. bei Geburt	Hinweis auf angeborene Fikr.	zufällig, in Entwickl.	Schw.-dauer abgeb. u. v.	abg. Länge	Kopfart. Abw.
<u>Drogen</u>							
73. "	-	-	-	-	42 Wochen	2970 g	54 cm 34,5 cm 7/9/9
74. "	Blutungen	-	-	-	41 Wochen	3740 g	53 cm 37 cm 10/10/9
75. "	-	vorzeit. Blasenspr.	-	-	-	3250 g	53 cm 35 cm 9/10/10
76. "	-	vorzeit. Blasenspr.	-	-	38 Wochen	3150 g	51 cm 34 cm 6/8/10
77. "	-	-	-	-	40 Wochen	3200 g	51 cm 36,5 cm 9/10/10
78. " + Antibio.	27. Woche: Offnen d. Gebä.	Frühgeburt	-	cerebrale Bewegungsst.	31 Wochen	1610 g	39 cm 29 cm 10
79. "	-	-	-	-	40 Wochen	2800 g	48 cm 35 cm 10/10/10
<u>Diatika</u>							
80. "	-	-	-	-	40 Wochen	3670 g	51 cm 37 cm 9/10/10

inwirkende Noxe	Komplikationen während der Schw.	Schwäri- k. bei Geburt	Hinweis auf angebore. Erkr.	Auftreten in Entwickl.	Schwän- g.-dauer	Geb.- w.	Geb.- länge	Kopfläng.
<u>Hormone</u>								
<u>Progestagene</u>								
81. "	-	-	-	-	40 Wochen	3850 g	51 cm	36 cm 9/9/10
82. "	Blutungen	-	-	-	40 Wochen	3240 g	51 cm	35 cm 9/10/10
83. "	Plazenta mar. cerclage	Sectio C.	Klumpfuß re Sichelfuß li	-	38 Wochen	3230 g	50 cm	33 cm 9/10/10
84. "	-	Sectio C.	-	-	40 Wochen	3820 g	53 cm	36 cm 9/10/10
85. "	-	Sectio C.	-	-	40 Wochen	3060 g	53 cm	35 cm ----
86. "	-	vorzeit. Blasenspr.	-	-	-	2090 g	46 cm	33 cm 5/7/9
87. "	-	-	-	-	40 Wochen	4080 g	55 cm	37 cm 9/10/10
88. "	Krankenhaus	vorzeit. Blasenspr.	-	-	37 Wochen	2600 g	50 cm	33 cm 10/10/10
89. Östrogene/ Komb.	-	-	-	-	41 Wochen	3940 g	54 cm	35 cm 9/10/10
90. "	-	-	-	-	-	3800 g	55 cm	36 cm ----
91. "	-	Sectio C.	-	-	43 Wochen	2900 g	49 cm	33 cm 9/10
92. "	-	-	-	-	40 Wochen	3550 g	53 cm	34,5 cm 10/10/10
93. "	-	-	-	-	41 Wochen	3230 g	53 cm	35 cm 10/10/10
94. "	-	-	-	-	39 Wochen	2700 g	46 cm	34 cm 8/7/9
95. "	-	-	-	-	-	2800 g	48 cm	31,5 cm ----

Untersuchung	Komplikationen während der Schw.	Schwierigk. bei Geburt	Hinweis auf angeborene Fehl.	Aufälligk. in Entwickl.	Schw.-Dauer (täg., wöch., wöch.-Länge)			Kopfunt.	Altk.-u.
96. Östrogene Kombinat.	-	vorzeit. Blasenspr	-	schlafte Musk. Anfall. für Infekte	40 Wochen	3670 g	52 cm	36 cm	9/10/10
97. "+Valium	Blutungen, placenta praevia	Section c. vorz. Blasensprung	cerebrale Bewegungsst.	Bewegungs- u. antriebs- armer Säugl. Schielen	38 Wochen	3300 g	49,5 cm	34 cm	9/10/10
<u>Hypothyreotika</u>									
98. "	-	Section c.	-	-	40 Wochen	3300 g	51 cm	35 cm	9/10/10
<u>Immunsuppressiva</u>									
99. " ♂	-	vorzeit. Blasenspr	-	wöchentl. Erbrechen	40 Wochen	3370 g	53 cm	35 cm	9
100. " ♀	-	-	-	-	42 Wochen	3900 g	56 cm	36,5 cm	10/10/10
101. " ♀	-	vorzeit. Blasenspr	-	Frühgeburt	30 Wochen	1690 g	43,5 cm	28,5 cm	9/10/10
102. " ♀	Abgang in 12. Woche	Section c.							

Einwirkende Noxe	Komplikationen während der Schw.	Schwierigk. bei Geburt	Hinweis auf angebort. Fkr.	Vollst. in Entwickl.	Schwachsinnigkeit von Schw.	sch. Länge	Kopfläng.	AVGAR-L.
<u>Kreislaufmittel</u>								
103. "	-	-	-	-	40 Wochen	3200 g	50 cm	35 cm ---
104. "	-	-	-	-	41 Wochen	3900 g	54 cm	36 cm ---
<u>Magen-Darm-Mittel</u>								
105. "	-	-	-	-	41 Wochen	2330 g	50 cm	34 cm 4/9/10
<u>Mittel gegen Lepra</u>								
106. "	-	-	-	-	42 Wochen	3900 g	56 cm	36,5 cm 10/10/10
<u>Mittel gegen Malaria</u>								
107. "	-	Scheiden-hämatom	-	starker Hautausschl.	40 Wochen	3900 g	54 cm	36 cm 9/10/10

inwirkende Noxe	Komplikationen während der Schw.	Schwierigk. bei Geburt	Hinweis auf angeborene, erkr.	zufällige, in Entwickel.	Schwan.-Flauer geb.-mess.	geb.-Länge	Kopfumf.	APDU-L.
<u>Narkosemittel</u>								
108. " +Prämed.-	-	-	-	-	40 Wochen	4030 g	55 cm	36 cm 8/10/10
109. " Präeklampsie	Sectio c. Frühgeburt	-	-	Hypertonie Hyperopie	34 Wochen	1670 g	41,5 cm	29,5 cm 5/9/9
110. " "	Vakuumex.	-	-	-	39 Wochen	2770 g	50 cm	33 cm 6/9/10
111. " "	vorzeit. Blasenspr.	-	-	-	40 Wochen	3500 g	52 cm	35 cm 9/10/10
112. " Krankenhaus	-	-	-	-	40 Wochen	3570 g	54 cm	37 cm 9/9/9
113. " "	vorzeit. Blasenspr.	-	-	-	-	2940 g	51 cm	33,5 cm 9/10/10
114. OP-Person, Abort								
115. " "	-	-	-	-	40 Wochen	3260 g	51 cm	34,5 cm 9/10/10

Einwirkende Noxe	Komplikatione. während der Schw.	Schwergrad. bei Geburt	Hinweis auf anomal. Erkr. in Entwickl.	Auffällig. Schwanz-+Länge	geb.-Gew.	geb.-Länge	Kopfunt.	Abstr.-u.
<u>Psychopharmaka</u>								
116. "	Cerclage	vorzeit. Blasenspr.	-	-	41 Wochen	3520 g	50 cm	37 cm 7/9/10
117. "	Krankenhaus	-	-	-	40 Wochen	4030 g	55 cm	36,5 cm 10/10/10
118. "	-	-	Hautkrankh.	-	41 Wochen	3170 g	49 cm	34 cm 9/10/10
119. "+Hormone	Blutungen	Sectio C.	cerebr. Bewe-bewegungs-u.	-	38 Wochen	3300 g	49,5 cm	34 cm 9/10/10
	Placenta praevia	vorzeit.	gungsstörung antriebsarm					
	Cerclage	Blasenspr.	Schienen					
<u>Neuroleptika</u>								
120. "	Fehlgeburt in der 18. Schwangerschaftswoche							
<u>Thymoleptika</u>								
121. "	-	-	-	-	37 Wochen	2650 g	48 cm	32 cm 7/8/9
<u>Lithium</u>								
122. "	-	-	-	-	41 Wochen	3750 g	55 cm	35 cm 10/10/10

Insirrende Naxe	Komplikationen während der Schw.	Schwierigk. bei Geburt	Hinweis auf angebore. Erkr.	Auffällig. in Entwickl.	Schw.-Dauer	Geb.-Gew.	Geb.-Länge	Kopfläng.	Alf.-H.
Röntgenstrahlen									
126. Röntgen von Becken	-	-	-	-	40 Wochen	2900 g	48 cm	34 cm	9
127. " Blutungen	vorzeit. Blasenspr.	-	-	-	-	3150 g	55 cm	35 cm	10/10/10
128. " -	-	-	-	-	39 Wochen	3020 g	43 cm	-	-
129. " -	Scheidenriß vorzeit. Blasenspr.	-	-	-	41 Wochen	4150 g	52 cm	37 cm	9/10/10
130. " vorz. Wehen	vorzeit. Blasenspr.	-	-	-	34 Wochen	2530 g	47 cm	32 cm	5/6/8
131. Magen/Darm	Blasenspr.	-	-	-	40 Wochen	3050 g	54 cm	34 cm	9
132. " Abgang im 3. - 4. Monat	-	-	-	-	39 Wochen	3060 g	50 cm	33 cm	9/10/10
133. " -	-	-	-	-	41 Wochen	2870 g	49 cm	33,5 cm	10/10/10
134. " Gerclage	-	-	-	-	39 Wochen	2750 g	50 cm	33 cm	9/10/10
135. " -	-	-	-	-	40 Wochen	3000 g	51 cm	35,5 cm	5/9/10
136. V. Thorax Harnwegsinf.	Vakuuextr.	-	-	-	42 Wochen	3050 g	51 cm	34 cm	9/10/10
137. " + Bein	Abgang bzw. Interruptio	-	-	-	40 Wochen	2800 g	52 cm	35 cm	7/8/9
138. " -	-	-	-	-	40 Wochen	3600 g	50 cm	35 cm	9/10/10
139. "+Hormon	intrauterine Mangelernährung	Vakuuextr.	-	Asymmetrie d. Kopfes	40 Wochen	3220 g	49 cm	33 cm	10/10/10
140. " -	-	-	-	-	-	-	-	-	-
141. " -	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abstrichentnahme	Komplikationen während der Aufw.	Schwierigk. bei Geburt	hinweis auf ungelor. rckt.	Auffälligk. in Entwickl.	schwan.-Dauer	geb.-m. m.	geb.-länge	Kopflänge
142. <u>Kontigen von Nieren Harnweg</u>	Blutungen	Sectio c.	-	-	40 Wochen	3030 g	52 cm	36 cm 9/10/10
143. "	-	-	-	-	40 Wochen	3180 g	49 cm	33 cm 9/10/10
144. "	Blutung	Sectio c.	-	-	39 Wochen	3370 g	53 cm	35 cm 9/10/10
145. "	-	-	-	-	39 Wochen	2970 g	50 cm	34 cm 8/10/10
146. <u>Wirbels.</u>	-	-	-	-	40 Wochen	3190 g	50 cm	34 cm 9/10/10
147. "	vorz. Wehen	Zangengeb.	-	-	39 Wochen	3710 g	54 cm	34 cm 8/9/10
148. "	-	-	-	-	40 Wochen	3100 g	50 cm	34 cm -
149. "	-	-	-	-	40 Wochen	3580 g	53 cm	38 cm 9/10/10
150. "	-	-	-	-	40 Wochen	3350 g	52 cm	36 cm 8/10/10
151. "	-	-	-	-	41 Wochen	3650 g	52 cm	36,5cm 9/10/10
152. <u>Zähne</u>	Blutungen	vorzeit. Blasenspr.	Frühgeburt	gestorben	32 Wochen	1580 g	-	3/4
153. <u>Fuß</u>	Blutungen	Sectio c.	-	-	40 Wochen	3360 g	51 cm	35,5cm 8/9/10

Einwirkende Noxe Komplikationen während der Schw. Schwierigk. bei Geburt Hinweis auf angebore. Fektr. Auffälligk. in Entwickl. Schwann.-bauer Geb.-w. w. Geb.-Länge Kopfläng. APWA -w.

Arbeit mit Röntgenstrahlen

154. "	-	-	-	-	40 Wochen	2970 g	50 cm	34 cm	9/10/10
155. "	-	-	-	-	41 Wochen	3710 g	54 cm	36 cm	9/10/10
156. "	-	Zangengeb.	-	-	40 Wochen	3950 g	53 cm	35,5cm	9/10
157. " Ehemann Krankenhaus	-	Section c.	-	-	40 Wochen	3400 g	52 cm	36 cm	10/10/10
158. Bestrahl. eines Se- minoms d. Ehemannes	-	-	-	-	37 Wochen	3110 g	50 cm	34 cm	9/10

Un. gerade Nov.	Komplikationen während der Schw.	Schwierigk. bei Geburt	Hinweis auf angeb. Erk.	Auffälligk. in Entwickl.	Schwan.-lage	Geb.-m.-w.	Geb.-länge	Kopfuml.- Altkal.-l.
159. Spasmodyt. -	-	-	-	Gelbsucht	38 Wochen	3080 g	49 cm	34,5cm 9/10/10
<u>Thyreostatikum</u>								
160. "	vorz. Wehen Cetlage	-	-	-	-	-	-	-
	Verdacht auf Schwangersch.- vergiftung	-	-	-	40 Wochen	4050 g	51 cm	36 cm 10/10/10
161. "	-	-	-	-	38 Wochen	3200 g	53 cm	33,5cm 8/9/10
162. "	Cetlage	-	-	-	-	-	-	-
<u>Tuberkulostatika</u>								
163. "Schwang. -	-	-	-	-	40 Wochen	3100 g	48 cm	-
164. "	-	NS-Umschlin- gung	-	-	41 Wochen	3300 g	55 cm	37 cm 9/10/10
165. "	-	-	-	-	40 Wochen	2900 g	49 cm	33,5cm -
166. "	-	-	-	-	41 Wochen	3000 g	53 cm	35 cm -
167. "	-	-	-	-	39 Wochen	3000 g	51 cm	33 cm 9/10/10
168. "Ehemann -	-	-	-	-	39 Wochen	4100 g	54 cm	35,5cm -
169. " "	-	-	-	-	42 Wochen	4660 g	54 cm	37 cm -

inwirkende Noxe Komplikationen während der Schw. Schwierigk. Hinweis auf angeborene Erkr. Auffällig. in Entwickl. Schwann.-Dauer Geh.-Grö. Geh.-länge Kopflang. Atm.-Ar.

Urologika

170. " - Sectio c. - - 2500 g 47 cm 34 cm 9/10/10

Zytostatika

171. "Ehemann - - - 40 Wochen 2800 g 47 cm 33 cm 9/10/10
 172. " " - Sectio c. - 40 Wochen 3950 g 50 cm 34 cm 8/9/10
 173. " " - - - 41 Wochen 3700 g 54 cm 36 cm 10
 174. " " - - - 40 Wochen 3890 g 52 cm 36 cm 9/10/10
 175. " " - Abgang in 11. Schwangerschaftswoche

5.2.2. Ergebnisse der Umfrage nach teratogenen Schäden bei den Kindern

Alkohol

Kinder von Patientinnen, die angaben seit mehreren Jahren täglich Alkohol zu konsumieren, zeigten im allgemeinen keine Auffälligkeiten. Ihr Geburtsgewicht und -größe bewegten sich im Rahmen der Norm. Ausnahme das Kind einer Alkoholikerin, die seit dem 19. Lebensjahr regelmäßig trank. In der Schwangerschaft setzte die 37jährige laut ihren Angaben den Alkoholkonsum aus, das Risiko der Alkohol-embryopathie wurde jedoch in der Beratung schon mit 20 % angegeben. Das Gewicht des Kindes mit 2650 g, Größe von 49 cm und der Kopfumfang von 32 cm könnten Anhaltspunkte für eine Schädigung des Kindes durch Alkohol sein.

Eine Mutter, die in der 6./7. Schwangerschaftswoche einmal mehr Sekt trank, konnte ihr Kind nur 32 Wochen austragen. Das Kind hat möglicherweise einen intrauterinen Infekt (lt. Angaben des behandelnden Arztes) und einen Pneumothorax.

Schwangere, deren Ehemänner Alkoholiker waren, bzw. die in der Schwangerschaft rauchten gaben keine Auffälligkeiten an.

Analgetika

Analgetikaeinnahme in der Frühschwangerschaft ergaben folgende Resultate:

- bei Salicylsäure - Derivaten zeigten sich keinerlei Auffälligkeiten
- bei Pyrazol-Derivaten waren zwei Kinder untergewichtig (2260 g/47 cm 32 cm und 2350 g/48 cm/34 cm). Die erste Mutter nahm etwa in der ersten Woche der Schwangerschaft ein Kombinationspräparat mit Propyphenazon, die andere Mutter ein Metamizol-Präparat. Eine Patientin, die aufgrund eines Infektes in der 14./15. Woche ein Metamizol-Präparat (Novalgin) einnahm, hatte einen Abgang.
- Bei den Säure-Antiphlogistika wurde bei gleichzeitiger Einnahme eines Antirheumatikums in der Frühschwangerschaft eine angeborene Schädigung (Sichelfuß) und Colibakterien im Blut des Kindes sowie eine Meningitis festgestellt.

Antibiotika

Bei Antibiotikaeinnahme in der Frühschwangerschaft zeigte sich ein Hinweis auf eine angeborene Erkrankung des Kindes.

Eine Patientin nahm nach ihren Angaben 5 Tage nach der Konzeption 5 - 6 Tabletten eines Tetracyclin-Präparates ein.

Das heute 6jährige Kind zeigt stark kariösen Befall der oberen Schneidezähne.

Unter Trimethoprim-Einnahme fiel auf, daß ein Kind vorzeitig (37 Wochen) zur Welt kam (Gewicht 2760 g, 49 cm Länge, 35 cm Kopfumfang) und ein Abgang in der 11. Schwangerschaftswoche angegeben wurde (hier erkrankte die Mutter in der Frühschwangerschaft an einem Infekt).

Bei einer Kombination von Trimethoprim und LSD kam es zu einer Frühgeburt (Kind: Gewicht 1610 g/Länge 35 cm/ Kopfumfang 29 cm) nach 31 Wochen. Das Kind leidet nach Angaben der Mutter unter cerebralen Bewegungsstörungen.

Antikonvulsiva

Kinder hatten normale Geburtswerte. Ein Kind erkrankte nach der Geburt an Gelbsucht, dessen Mutter in der Frühschwangerschaft ein krampfösendes Präparat (Praminverinhydrochlorid/Metamizol) eingenommen hatte.

Antirheumatika

in Kombination mit Analgetika ergab eine Auffälligkeit: das Kind hat Colibakterien im Blut und leidet an Meningitis.

Antiasthmatika

Zwillingsgeburt: zwei gesunde Kinder

Antitussiva

keine Besonderheit

Antiparasitika

Bei Anwendung eines Medikamentes zur Trichomonaden-Behandlung (Metanidazol) fiel auf, daß zwei Schwangerschaften mit einem Abgang in der 13./14. Woche bzw. in der 9. Woche endeten. In beiden Fällen wurde die Behandlung in der Frühschwangerschaft durchgeführt. Die Beratung ergab, daß kein besonderes Risiko vorläge.

Behandlung mit einem Medikament (Wirkstoff: Tinidazol) gegen Trichomonaden ergab außer leichten Blutungen während der Schwangerschaft keine schädigenden Auswirkungen.

Chemikalien

Eine Mutter, die vor der Konzeption als Malerin mit Terpentin in Kontakt kam, gab bei ihrem Kind "motorische Störungen" in der Entwicklung an. Diese Schwangerschaft endete nach 35 Wochen, die Geburtswerte waren: Größe 45 cm/ Gewicht 2500 g/ Kopfumfang 32,5 cm Apgar-Wert 4.

Bei Quecksilber- und Insektizid-Kontakt in der Schwangerschaft zeigten sich keine Besonderheiten.

Cholagoga

keine Besonderheiten

Cortison

Ein Kind zeigt nach Einnahme der Mutter eines Cortisonpräparates in der 8./9. Schwangerschaftswoche in der Entwicklung eine Sehstörung und mußte eine Spreizhose tragen.

Drogen

Drogeneinnahme der Mütter vor oder während der Schwangerschaft zeigten keine Einflüsse auf die Kinder. Bei Drogen in Kombination mit einem Antibiotikum wurde eine Frühgeburt (Gewicht 1610 g, Länge 35 cm, Kopfumfang 29 cm) angegeben. Das Kind leidet an cerebralen Bewegungsstörungen.

Diätika

keine Besonderheiten

Hormone

Einnahme von Hormonpräparaten der Progestagen- und Östrogengruppe in der Schwangerschaft zeigte im allgemeinen keine negativen Auswirkungen auf die Kinder.

Eine Patientin gab nach Anwendung eines Hormonpräparates (Nor-ethisteron) als angeborene Erkrankung des Kindes Klumpfuß rechts und Sichelfuß links an;

eine zweite nach Einnahme eines Kontrazeptivums als Auffälligkeit schlaffe Muskulatur des Säuglings an, der sich auch besonders anfällig für Infekte zeigte.

Nach Östrogen- zusammen mit Diazepam-anwendung zeigte sich eine cerebrale Bewegungsstörung beim Kind, das zudem sehr stark schielt und als bewegungs- und antriebsarmer Säugling bezeichnet wird.

Hyperthyreotika

keine Besonderheiten

Immunsuppressiva

Nach Imurektherapie aufgrund einer Nierentransplantation etwa ein halbes Jahr vor der Konzeption gab die Mutter eine Frühgeburt nach 30 Wochen an (1690 g/ 43,5 cm/ 28,5 cm).

Ein Abgang in der 12. Schwangerschaftswoche folgte bei einer Patientin, die wegen einer Autoimmun-Hepatitis 1970 ein halbes Jahr mit Imurek behandelt wurde. Das erste Kind kam gesund zur Welt. Nach der Fehlgeburt 1975 folgten noch zwei weitere gesunde Kinder.

Nach Imurek-Behandlung des Ehemannes von 1972 - 1974 wurde eine Patientin 1975 schwanger. Ihr Kind mußte nach der Geburt 2 - 3 mal wöchentlich, schließlich einmal wöchentlich erbrechen, bis 5. - 6. Lebensjahr das Erbrechen aufhörte.

Kreislaufmittel

keine Besonderheit

Magen-Darm-Mittel

keine Besonderheit

Mittel gegen Lepra

keine Besonderheit

Mittel gegen Malaria

Das Kind wurde mit einem starken Hautausschlag geboren, der nach Meinung des Arztes vererbt sein könnte. Die Mutter nahm ca. 14 Tage vor der Konzeption das Antimalariamittel ein.

Narkosemittel

Patientinnen, die in der Frühgravidität einer Narkose (meistens Halothan) mit der dazugehörigen Prämedikation (Atropin usw.) ausgesetzt waren, zeigten bis auf eine Ausnahme keine Besonderheiten. Eine Patientin gebär nach einer Thympano-Plastik in Vollnarkose in der Frühschwangerschaft ihr Kind nach 34 Wochen (1670 g/41,5 cm/29,5 cm). Das Kind leidet vermutlich an einer Hypertonie und ist im Alter von fünf Jahren Brillenträger mit Stärke von 8 - 8,25 Dioprien (verschlechtert von 3,5 Dioprien mit 1 1/2 Jahren).

Eine Ärztin, die als Anästhesistin während der ersten acht Schwangerschaftswochen im Operationssaal arbeitete und Halothan sowie Radium ausgesetzt war, verlor ihr Kind.

Psychopharmaka

Psychopharmaka-Exposition während der Schwangerschaft führte in zwei Fällen zu Komplikationen:

Nach Neuroleptika-Einnahme der Mutter in den ersten Schwangerschaftswochen hatte die an einer Psychose leidende Patientin in der 18. Woche einen Abgang.

Bei Einnahme von Psychopharmaka mit Hormonpräparaten wurden beim Kind cerebrale Bewegungsstörungen mit Schielen festgestellt.

Der Säugling ist nach Angaben der Mutter äußerst bewegungs- und antriebsarm, er lächelte erst ab dem 6. Monat.

Radionukleotide

keine Besonderheiten

Röntgenstrahlen

Als Komplikationen röntgenstrahlenexponierter Mütter wurden angegeben:

- Bei Röntgenaufnahme des Thorax mit Einnahme eines Hormonpräparates fiel eine Asymmetrie des Kopfes beim Säugling auf. Der Arzt stellt während der Schwangerschaft eine intrauterine Mangelernährung fest. Die Geburt mußte durch Vakuum unterstützt werden.
- Abgang im 3. - 4. Monat (Patientin war einer Darmröntgenaufnahme in der 3. - 4. Schwangerschaftswoche ausgesetzt).
- Frühgeburt in der 32. Schwangerschaftswoche /1580 g/APGAR: 3/4)
Kind verstarb nach einem Monat (Patientin wurde in der Frühschwangerschaft geröntgt: Zähne, Caecum,

Thyreostatika

keine Besonderheiten

Tuberkulostatika

keine Besonderheiten

Urologika

Kind wurde mit folgenden Werten geboren: Gewicht 2500 g/Länge 47 cm
Kopfumfang 34 cm/Apgar-Wert 9/10/10.

Zytostatika

Einnahme von Zytostatika vom Ehemann ergab in einem Fall einen Abgang in der 11. Schwangerschaftswoche. Der Ehemann war an Leukämie erkrankt.

6. Diskussion

6.1. Diskussion der methodischen Problematik der Untersuchung

Grundlage der Arbeit war die Fragebogenaktion. Von 426 ermittelten Patientinnen wurden 348 angeschrieben. In den übrigen 78 Fällen war eine Interruptio vorgenommen worden. Die Antwortquote lag bei 181, entspricht 52,0 %. Unbekannt verzogen waren 99, entspricht 28,4 % und nicht geantwortet hatten 69, entspricht 19,8 % der Patientinnen.

Da die Beratungsgespräche teilweise lange zurück lagen (ab 1974), konnten viele nicht mehr ausfindig gemacht werden, da sie teilweise unbekannt verzogen sind bzw. geheiratet und ihren Namen geändert haben. Da mit diesen Schwierigkeiten von Anfang an zu rechnen war, ist eine Antwortquote von 52,0 % akzeptabel.

Von den zurückgesandten 181 Fragebögen informierten 6 Patientinnen die Genetische Beratungsstelle, daß ein Schwangerschaftsabbruch erfolgte, 20 Patientinnen (11,4 %) gaben Auffälligkeiten an ihren Kindern an und bei 11 Patientinnen wurde die Schwangerschaft durch einen Abgang beendet.

Wiederum von diesen 20 Patientinnen, die das Kind ausgetragen haben, gaben 13 (65 %) Komplikationen in der Schwangerschaft und/oder 17 (85 %) Schwierigkeiten bei der Geburt an.

Von den übrigen 144 Probanden gaben 38 (26,3 %) Komplikationen in der Schwangerschaft und/oder 54 (37,5 %) Schwierigkeiten bei der Geburt an.

Der hohe Prozentsatz von Komplikationen in der Schwangerschaft bzw. Schwierigkeiten bei der Geburt bei den Patientinnen, die Auffälligkeiten ihres Kindes feststellten, ist möglicherweise psychologisch bedingt.

Diese Mütter versuchen eine Erklärung für die Schädigung ihres Kindes zu finden und geben alle Ereignisse und Zwischenfälle während der Schwangerschaft an, die andere Mütter nicht für wichtig halten. Bei den 11,4 % der Patientinnen, die Auffälligkeiten ihrer Kinder festgestellt haben, muß auch das sog. Basisrisiko berücksichtigt werden. Dies besagt, daß bei 2 - 3 % aller Geburten die Kinder mit Schädigungen zur Welt kommen.

6.2. Analyse der Gründe für eine Interruptio nach
Einwirkung einer als teratogen verdächtigen
Noxe

Auffallend in der Zusammenstellung der Gründe für eine Interruptio war, daß die Mehrzahl der Fälle in den Anfängen der genetischen Beratung befürwortet worden sind. 1975 und 1976 wurden 43 Schwangerschaftsunterbrechungen von insgesamt 84 bis zum Jahr 1982 auf Anraten der Ärzte durchgeführt.

Vermutlich zeigt sich hier die noch geringe Erfahrung mit Medikamenten und die deshalb vorsichtigen Informationen der Arzneimittelfirmen bei Anwendung in der Schwangerschaft.

Verglichen mit der Literatur, insbesondere der Tabelle von H. Hüter, die etwa der Einteilung der meisten Autoren entspricht, ergeben sich folgende Erkenntnisse:

6.2.1. Vergleich mit Tabellen von H. Hüter

6.2.1.1. Eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch wäre nach H. Hüter (40) in folgenden Fällen indiziert:

Tabelle 9

Absolute Indikation

- 1) Mütterliche Vergiftung
 - A) Schwerer chronischer Alkoholismus
 - B) Schwermetalle
 - a) Pb
 - b) Hg
 - c) Pilzvergiftung
- 2) Zytostatika
- 3) Thyreostatika
- 4) Thalidomid

Alkohol

Unter diese Kriterien fallen die Schwangerschaftsabbrüche bei Alkoholabusus in sechs Fällen, welche die Gefahr des embryofetalen Alkoholsyndroms in sich bergen (Schädigung von 30 - 50 % der Kinder).

Zytostatika

Eine Interruptio bei Einnahme von Zytostatika ist aus medizinischer Sicht ebenso zu befürworten, da es sich hier um ein erwiesenes Teratogen handelt. Methotrexat wie in diesem Fall ist wie Aminopterin ein starker Folsäure-Antagonist. Diese Antimetaboliten rufen Schädigungen hervor.

digungen wie fehlende oder verzögerte Verknöcherung des Schädeldaches, Hydrozephalus, Hypertelorismus (weit auseinanderstehende Augen), abnorm kleinen Oberkiefer (Mikrognathie), Ohranomalien und Mißbildungen der Gliedmaßen hervor. (53)

- 6.2.1.2. Als Relative Indikation werden bei H. Hüter genannt:
(40)

Tabelle 10

Substanzen	Nebenwirkungen	Entscheidungskriterien
I. Antibiotika		
1)Tetracycline	Wachstumsretardierung	erst ab 16. Woche
2)Streptomycin	Innenohrschäden	
II. Hormone		
1)Stilbene	Transplaz. Karzinogenese	
2)Progestagene	Adeno-Ca-Vaginae	
3)Androgene	Virilisierung	nur b. weib. Feten
	vorz. Skelettreifung	
4)Anabolika	Gew.-Verminderung	
5)Anti-Androgene	Feminisierung	nur b. männ. Feten
III. Jodpräparate		
1)Radio-Jod	Struma	
2)Kontrastmittel	Kretinismus	nur bei hohen Dose
IV. Orale Antidiabetika		
1)Carbutamid	Abort, Mißbildungen	
2)Tolbutamid		
V. Antikoagulantien		
1)Cumarin-Derivate	Blutungen im Embryo	
	Feten/Plazenta	

VI. Vitamine

- | | | |
|--------------|--------------------------------------|----------------------|
| 1) Vitamin A | Mißbildungen ZNS, Auge, Gau-
men, | starke Überdosierung |
| 2) Vitamin D | Supravalvuläre Aortenstenose | starke Überdosierung |

VII. Antiparasitika

- | | |
|-----------|----------------------------|
| 1) Chinin | Thrombopenie, Mißbildungen |
|-----------|----------------------------|

VIII. Antidepressiva

- | | |
|------------|---------------------------|
| 1) Lithium | Herz-Gefäß-Mißbildungen ? |
|------------|---------------------------|

6.2.2. Mit den Beratungsgesprächen der Genetischen Beratungs-
stelle stimmen folgende Indikationen überein:

1) Schwangerschaftsabbruch nach Einnahme von Antibiotika

Tetracycline, die sich in Röhrenknochen und Zähnen ablagern und zu Zahnverfärbungen und Wachstumsretardierungen führen können, waren in der genetischen Beratungsstelle 11mal Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Allerdings besteht die Gefahr einer Schädigung erst ab Ende des 4. Schwangerschaftsmonates bis zum 11. bis 14. Monat nach der Geburt für die ersten Zähne, und ab dem 8. Lebensjahr für die zweiten Zähne. (45, 53)

2) Schwangerschaftsabbruch nach Einnahme von Hormonpräparaten

Elfmal wurden Interruptionis aufgrund der Einnahme von Hormonpräparaten in der Schwangerschaft befürwortet. Bei Androgenen und synthetischen Progestagenen kann eine Vermännlichung weiblicher Feten hervorgerufen werden (77, 89). Östrogen-Gestagen-Kombinationen, wie sie bei der hormonellen Kontrazeption und im Schwangerschaftstest angewendet werden, können möglicherweise Mißbildungen der Gliedmaßen, des Neuralrohres und des Herz-Kreislaufsystems hervorrufen. (77)

3) Schwangerschaftsabbruch nach Einnahme von Anti-parasitika

Hier wird vor allem Chinin genannt, das zu Aborten und Mißbildungen führen kann, sowie die wehenauslösende Wirkung des Hormons Oxytocin steigert (45). Die in der genetischen Beratung genannten Präparate konnten vom Hersteller wegen zu geringer Erfahrung nicht entlastet werden. Eine Interruptio wurde wahrscheinlich auch von der verunsicherten Patientin gewünscht.

4) Schwangerschaftsabbruch nach Einnahme von Psychopharmaka

Als Vertreter der Psychopharmaka kann bei Lithium-Präparaten ein erhöhtes Mißbildungsrisiko nicht ausgeschlossen werden. Es sind in einer Studie ("International Registry of Lithium Babies") 11 % Mißbildungen beschrieben worden. Das Ergebnis ist umstritten (95).

Für die bei Beratungsgesprächen genannten Präparate aus der Psychopharmakareihe gilt, wie bereits erwähnt, daß die Verunsicherung der Patientinnen und die undeutlichen Angaben der Pharmaindustrie zum Schwangerschaftsabbruch bewogen haben dürften.

51,1 % der Interruptionis wurden in den ersten zwei Jahren der genetischen Beratung befürwortet. Zu Beginn der genetischen Beratung bestand die Schwierigkeit darin, daß eine Vielzahl von Medikamenten angegeben wurde, die möglicherweise teratogen waren. Die Patientinnen waren teilweise verunsichert, nachdem sich die Auswirkungen der Thalidomid-Einnahme während der Schwangerschaft gezeigt hatten. Da ein Risiko für eine Schädigung des Kindes auch

nach Angaben der Pharma-Industrie nicht auszuschließen war, keine oder nur wenige unter bestimmten Noxen abgelaufenen Schwangerschaften bekannt waren, wurden Interruptionis häufiger befürwortet als heute.

Zum Beispiel können Strahlenbelastungen bei Röntgenbestrahlungen heute genauer angegeben werden, über 2 rd muß die Uterusdosis berechnet werden, ergibt die Berechnung einen Wert über 10 rd, muß ggf. der Hergang der Untersuchung mit Phantomen rekonstruiert werden, und die Dosis gemessen werden (60). Nach dem heutigen Wissensstand würden die 14 befürworteten Interruptionis nach Strahlenbelastung nicht mehr indiziert sein.

- 6.3. Beurteilung der einzelnen Schwangerschaftsverläufe unter evtl. teratogenen Belastungen und Untersuchung der Kinder auf mutmaßliche teratogene Schäden

Folgende Erläuterung vergleicht die Fälle, bei denen Mütter Auffälligkeiten in der Entwicklung und/oder Hinweise auf angeborene Erkrankungen ihres Kindes angaben, mit entsprechenden Literaturstellen.

Alkohol

Symptome der Alkoholembyopathie konnten generell bei Müttern, die alkoholabhängig waren, nicht festgestellt werden.

Fall 4

Das verminderte Geburtsgewicht eines Säuglings von 2650 g, Schädelumfang von 32 cm, kann als Anzeichen einer Schädigung durch chronischen Alkoholkonsum der Mutter gewertet werden.

Fall 9

Ein Zusammenhang zwischen dem Sektkonsum (1 Flasche) der Mutter in der 6./7. Schwangerschaftswoche und einem frühgeborenen Kind mit intrauterinen Infekt kann nicht durch Literaturhinweise belegt werden.

Analgetika

Bei Analgetika-Einnahme in der Frühgravidität ergaben sich keine typischen Merkmale: Fall 24

Ein Abort wurde angegeben. Abgang-Ursachen können, vor allem im 1. Trimenon Chromosomenschäden sein. Außerdem muß man die Tatsache berücksichtigen, daß die Schwangere an einem Infekt erkrankt war. Der Wirkstoff Metamizol steht nicht unter Verdacht, teratogen zu wirken. Allerdings (35, 45) ist er wegen seiner Nebenwirkungen auf die Blutbildung in der Schwangerschaft kontraindiziert. Er ist für eine Störung der Haematopoese mit Granulocytopenie verantwortlich, die vermutlich allergisch bedingt ist. (8, 14) Metamizol könnte sich auch auf die Blutbildung des Embryo auswirken, da dieser schon in der dritten Woche mit seiner eigenen Blutbildung beginnt.

Fall 30

Einnahme eines Antiphlogistikums zusammen mit einem Antirheumatikums zwei bis drei Wochen nach der letzten Regelblutung lassen keine Rückschlüsse auf die beschriebene Schädigung zu. Bei beiden Präparaten wurden von den Arzneimittelfirmen bestätigt (10, 69), daß keine nachweisbaren teratogenen oder toxischen Schäden bekannt sind. Colibakterien im Blut des Kindes weisen eher auf eine intrauterine Infektion hin; zu beachten ist, daß die Ursachen einer Meningitis im Säuglingsalter noch nicht vollkommen geklärt sind. Häufig sind Colibakterien die Krankheitserreger.

Antibiotika

Fall 31

Der stark kariöse Befall der Schneidezähne eines Kindes wäre ein typisches Beispiel für eine teratogene Schädigung durch Tetracycline.

Die Patientin gab jedoch in der Beratung an, das Tetracyclin-Präparat ca. 5 Tage nach der Konzeption genommen zu haben. Eine Schädigung des Kindes tritt bei Einnahme dieses Wirkstoffes in der Kalzifizierungsphase ein. Diese ist für die ersten Zähne vom Ende des 4. Schwangerschaftsmonates bis zum 11. - 14. Monat nach der Geburt. Die Entwicklung der Zahnanlagen setzt im 2. Embryonalmonat ein, indem eine Epithelleiste vom Boden der Mundbucht in

das darunterliegende mesodermale Gewebe einwächst und sich weiter entwickelt. Im 2. - 3. Monat bildet sich die organische Grundsubstanz der Milchzähne ("präodontale Proteinmatrix") (44, 57, 66, 85). Die Mineralisierung der Milchzähne beginnt im 4. Monat. Eine Schädigung durch die Einnahme zu einem so frühen Zeitpunkt ist somit nicht möglich.

Fall 46 , 78

Eine Patientin mit dem Beratungsergebnis, es sei keine Schädigung zu erwarten, hatte in der 11. Woche einen Abgang.

Aufgrund der Einnahme eines Penicillin-Präparates in der 6. - 9. Schwangerschaftswoche ist keine Mißbildung bzw. Abort zu erwarten.

Penicilline gelten als "harmlose" Präparate, die als "Antibiotikum der Wahl" während der Schwangerschaft bezeichnet werden. (45, 56)

Fall 49

Trimethoprim ist ein Folsäure-Antagonist und hemmt die Reductase, die bei Säugern den Stoffwechselschritt Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure steuert (35, 45).

Trimethoprim ist ein Zytostatikaabkömmling und in der Schwangerschaft kontraindiziert (45, 56). Allerdings liegt die teratogene Dosis bei Tierversuchen mit 30 mg/kg Trimethoprim bei der Ratte und 1100 mg/kg beim Kanninchen weit über der humantherapeutischen Dosis von 2,7 mg/kg (35, 39). Eine eindeutige Kontraindikation ist für Trimethoprim nicht gegeben.

Fall 47

Für die Kombination Trimethoprim und Drogenkonsum gilt das oben Gesagte. Teratogene Schäden durch Drogenkonsum wurden bisher noch nicht beobachtet. Bei Drogenmißbrauch besteht eine erhöhte Abortrate (31, 41). Außerdem muß man beim Neugeborenen mit Entzugerscheinungen rechnen.

Ein direkter Zusammenhang mit einer Frühgeburt des Kindes und cerebralen Bewegungsstörungen wie in diesem Fall beschrieben, sind nicht erkennbar.

Antiparasitika

Das Antiparasitikum "Arilin Kombi" enthält den Wirkstoff Metronidazol, der bei der Bekämpfung einer Trichomoniasis Anwendung findet.

Die von der Herstellerfirma gegebenen Hinweise (103) beinhalten die Einschränkung, daß "eine orale Tablettenbehandlung während der Schwangerschaft möglich ist, jedoch nicht vor Ablauf der ersten 3 Schwangerschaftsmonate vorgenommen werden soll".

Als Gründe gibt die Firma Sicherheitsmaßnahmen an, da sich im Tierversuch eine Terato- und Onkogenität erwiesen hat.

Beim Menschen hat sich noch keine Schädigung nachweisen lassen, das Medikament wurde bisher gut vertragen.

Eine amerikanische Studie (55, 66) untersuchte Schwangere, die mit Metronidazol behandelt worden sind.

Es konnten keine Schädigungen an den Kindern bzw. Auffälligkeiten in der Schwangerschaft festgestellt werden.

Fall 59, 60

In den hier beschriebenen Fällen lag eine kombinierte orale und vaginale Behandlung vor, die innerhalb der ersten 3 Schwangerschaftsmonate stattfand.

In der Literatur (35, 45, 49) finden sich Hinweise, daß eine orale Behandlung mit Metronidazol im 1. Trimenon eine leicht erhöhte Mißbildungsrate auslösen kann (64, 79).

Die betroffenen Patientinnen gaben beide einen Abgang in der 9. bzw. 13./14. Schwangerschaftswoche an.

Die Einnahme des Medikamentes erfolgte in beiden Fällen in den ersten Schwangerschaftswochen.

Bei diesem Medikament sollten weitere Schwangerschaftsverläufe verfolgt werden. Eventuell verursacht der Wirkstoff Metronidazol eine signifikant erhöhte Abortrate.

Chemikalien

Fall 63

Der Kontakt mit Terpentin wird in der Literatur nicht als teratogene Noxe angeführt. Da die Patientin vor der Konzeption mit Terpentin Kontakt hatte, kann es nicht die auslösende Ursache für die motorische Störung ihres Kindes sein.

Cortison

Fall 72

Der Hersteller gibt bei Behandlung in der Schwangerschaft eine strenge Indikation an. (22)

In der Literatur wurde keine teratogene Wirkung der Glucocorticoide beim Menschen beschrieben, jedoch ist eine Wachstumsverzögerung über die Mechanismen - Verminderung des Eiweißbestandes, erhöhte Calcium-Ausscheidung, Verminderung der Synthese saurer Mukopolysaccharide und Beeinträchtigung der Epiphyse - möglich. (45) Ein Zusammenhang mit der Sehstörung des Kindes ist nicht offensichtlich.

In Teratogenitätsstudien bei Tieren wurde festgestellt, daß oral verabreichte Glukokortikoide zu Entwicklungsstörungen (Gaumenspalten) bei Feten geführt haben. Darauf beruht der zwingende Indikationshinweis des Herstellers.

Hormone

Fall 83

Nach Einnahme eines Präparates mit dem Wirkstoff Norethisteronacetat gab eine Patientin Klumpfuß und Sichelfuß beim Kind an (16, 35). Die Einnahme erfolgt 10 Tage lang ab 8.12., letzte Regelblutung war am 22.10. Der Hersteller gibt als Gegenanzeige "Schwangerschaft" an. (86)

Seine Begründung:

"Aus prinzipiellen Gründen ist es unmöglich, den Beweis der absoluten Ungefährlichkeit einer Substanz zu bringen. Der Hinweis " nicht in der Schwangerschaft anwenden" ist eine Vorsichtsmaßnahme. Ein Mißbildungsverdacht ist unbegründet, zumal es sich um eine relativ niedrige Dosierung handelt."

Ein Zusammenhang zwischen der hier aufgetretenen Mißbildung und der Medikamenteneinnahme ist nicht ersichtlich.

Die Literatur befindet Norethisteron bei hoher Langzeitdosierung als teratogen (35, 45). Nicht auszuschließen ist eine erhöhte Mißbildungsrate bei diesen Hormonpräparaten (42, 53).

Anzumerken sei, daß etwa in der 4. Embryonalwoche die Extremitäten als Knospenanlagen zu erkennen sind.

Laut Literatur (17) ist die Klumpfußbildung durch eine Fehlanlage bzw. -ausbildung der Eihaut bedingt. Für das Leiden besteht ein rezessiver Erbgang. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von Hormonpräparaten ist nicht festgestellt worden.

Fall 96

Ein Kombinationspräparat zur hormonellen Kontrazeption wurde von der Patientin in den ersten Wochen der Schwangerschaft eingenommen.

Als Auffälligkeit beim Kind werden schlaffe Muskulatur und Anfälligkeit für Infekte genannt. Der Literatur (37, 45) und Angaben des Herstellers zufolge kann kein Zusammenhang zwischen Einnahme des Kontrazeptivums und den aufgetretenen Störungen postuliert werden.

Begründung des Herstellers: (26)

"Die Anwendung von Hormonpräparaten in der Frühschwangerschaft ist umstritten. Der Hinweis ist eine Vorsichtsmaßnahme. Eine Analyse des einschlägigen Schrifttums mit Experten aus Gynäkologie, Embryologie und Teratologie brachte folgendes Ergebnis:

1. Die vorliegenden Studien weisen durchwegs schwerwiegende Mängel auf.
2. Eine Ursache-Wirkung-Beziehung ist daraus nicht ableitbar. Auch das Bundesgesundheitsamt hält den Mißbildungsverdacht für nicht begründet."

Fall 97, 119

Zur Verhinderung eines drohenden Abortes nahm die Patientin ein Medikament mit dem Wirkstoff Allylestrenol zusammen mit Valium ein. Ihr Kind kam mit angeborenen cerebralen Bewegungsstörungen und starkem Schielen zur Welt. In der weiteren Entwicklung blieb der Säugling bewegungs- und antriebsarm, lächelte erst ab dem 6. Monat.

Sowohl von dem Hormonpräparat wie auch von dem Präparat "Valium" sind laut Angaben der Hersteller und der bisherigen Literatur (74, 81) keine derartigen Schädigungen beschrieben worden. (13, 69, 70, 82, 14, 72, 73, 84)

Immunsuppressiva

Azathioprin, ein Purin-Antimetabolit, gilt im Tierversuch als teratogen: beim Känninchen genügt eine Dosis von 5 mg/kg, bei der Maus und Ratte 10 mg/kg. Die humantherapeutische Dosis beträgt 4 mg/kg. (35, 45)

Beim Känninchen induzierte es Skelettanomalien. In der Schwangerschaft ist Azathioprin streng kontraindiziert.

Fall 102

Da bei den beschriebenen Fällen einmal 1970 eine Imurek-Therapie wegen einer Autoimmun-Hepatitis erfolgte und es 1975 zu einer Fehlgeburt in der 12. Woche kam, wobei schon ein gesundes Kind geboren war und zwei weitere gesunde Kinder folgten, kann man dieses Ereignis nicht mit der Therapie in Verbindung bringen.

Fall 99

In diesem Fall litt nach einer Imurek-Behandlung des Ehemannes 1972 - 1974 das 1976 geborene Kind unter ständigem Erbrechen. Bis jetzt wurde in der Literatur noch kein Fall beschrieben, in dem sich eine derartige Auswirkung auf das Kind zeigte, noch dazu da der Vater ein Jahr zuvor mit Azothioprin behandelt worden ist.

Malariaprophylaxe

Fall 107

Auf Anfrage bei der Arzneimittelfirma wurde die Gegenanzeige "erstes Trimenon der Gravidität" folgendermaßen erläutert: (82)

"Die Kontraindikation von Fansidar im 1. Trimenon beruht auf Resultaten aus Tierversuchen: Hier erwies sich Pyrimethamin, nicht aber Sulfadoxin an der Ratte ab einer Schwellendosis von 1,7 mg/kg /Tag als teratogen. Die teratogene Wirkung war scharf auf den 11. - 13. Tag der Trächtigkeit begrenzt. Beim Känninchen wurden keine entsprechenden Beobachtungen gemacht."

Seit 1969 ist das Präparat im Handel. Beim Menschen wurden bis heute noch keine Mißbildungen bekannt.

Der in unserem Fall beobachtet starke Hautausschlag des Kindes beruht nach Angaben aus der Literatur nicht auf der Einnahme des Antimalariamittel, zumal die Mutter angibt, Fansidar ca. 14 Tage vor der Konzeption eingenommen zu haben.

Narkosemittel

Fall 109, 114

Die abortive Wirkung von Halothanen wurde in der Literatur mehrfach beschrieben (10, 42, 35, 45, 52,).

Es wurde sogar ein proportionaler Anstieg der Fehlgeburten zur eingeatmeten Halothanmenge bewiesen.

Eine Studie aus Kalifornien zeigt, daß unter Anästhesistinnen in einem Zeitraum vom 6 Jahren 37,8 % Fehlgeburten (durchschnittlich in der 8. Schwangerschaftswoche) auftraten, in einer Kontrollgruppe nur 10,3 %. (13)

Für Lachgas wurde kein abortiver Effekt angegeben. Der beschriebene Fall einer Anästhesistin ist daher leider ein typischer Effekt langjähriger Halothan-Exposition.

Andere Mißbildungen der Kinder wurden noch nicht gefunden.

Psychopharmaka

Fall 120

Neuroleptika-Einnahme im 2. Monat der Schwangerschaft führte bei der Mutter zu einer Fehlgeburt in der 18. Schwangerschaftswoche.

In der Literatur sind wenig Fälle nach Neuroleptikaapplikation beschrieben. Eventuell können Schädigungen der Blutzellen hervorgerufen werden (35, 45). Der Hersteller nimmt folgend dazu Stellung:

"Weder tierexperimentelle Untersuchungen noch die bisher begrenzten Erfahrungen mit den oben genannten Psychopharmaka während der Schwangerschaft haben einen Hinweis auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung ergeben."

In einschlägiger Literatur ist kein Zusammenhang zwischen Neuroleptikaeinnahme und einer Abganghäufung beschrieben worden.

Fall 118

Die Hautkrankheit des Säuglings ist in der Literatur nach Psychopharmaka-Einnahme während der Schwangerschaft nicht beschrieben.

Röntgenbelastung führt nach Angaben der Deutschen Röntgengesellschaft erst ab 10 rem Uterusdosis zu einer Schädigung des Feten.

Folgende Werte werden für die Einfalldosis am Feten angegeben:
(70, 92)

Tabelle 11

<u>Untersuchungsart</u>	<u>Uterusdosis</u> (rem)	<u>Schwankungsbreite</u> (rem)
Lunge	0,003	0,0002 - 0,05
Magen/Darm	0,4	0,06 - 4,0
Zähne	0,00002	0,00005 - 0,0002

Diese Aufstellung betrifft die hier angegebenen Fälle, bei denen eine Schädigung bzw. eine Fehlgeburt vorlag.

Da hier in keinem Fall die Grenze annähernd erreicht wird, können auch die angegebenen Schädigungen nicht damit erklärt werden.

Die Empfindlichkeit des Feten ist in den sensiblen Phasen stark erhöht, so daß man keine untere Strahlungsgrenze angeben kann, die eine Schädigung hervorruft.

Übereinstimmend mit der einschlägigen Literatur kann man jedoch annehmen, daß eine Uterusdosis von bis zu 0,4 rem wie in den beschriebenen Fällen keine Schädigungen des Feten hervorruft.

Man kann im allgemeinen davon ausgehen, daß jeder Durchschnitts-Erdenbürger durch die kosmische und terrestrische Strahlung im Jahr eine Strahlungs-dosis auf die Gonaden von ca. 93 mrem/Jahr erhält.

Diese Strahlung wird von Radionukleotiden der Umgebung bzw. von hochenergetischen Protonen des Kosmos abgegeben. (42)

Die angewandte Dosis der Röntgenbestrahlung bewegt sich in diesen Größen für den Feten.

Spasmolytika

Fall 159

Die Präparatbeschreibung (Spasmolytika - Zusammensetzung: Prä-miverinhydrochlorid und Metamizol) enthält laut Literatur (76) keinen Zusatz, daß eine Kontraindikation in der Schwangerschaft gerechtfertigt wäre. Die Wirkungen des Metamizol s. o. Gelbsucht im Säuglingsalter wird bei jedem 3. Kind ab dem 3. Tag beobachtet. Dieser Ikterus ist ein Zeichen einer vorübergehenden Überlastung der Leber durch den abrupt einsetzenden physiologischen Blutzerfall. Ursachen eines länger andauernden Ikterus (über 14 Tage) können sowohl eine hämolytische Erkrankung des Säuglings (Antigen-Antikörper-Reaktion), eine zu starke Belastung der eventuell noch unreifen Leber als auch eine Stauung des Gallenabflusses sein (35).

Das Auftreten einer Gelbsucht beim Säugling kann auch laut Informationen des Herstellers des Medikamentes nicht mit dessen Einnahme in der Frühschwangerschaft in Verbindung gebracht werden. (9)

6.4. Analyse der retrospektiven Studie als Ausgangspunkt der Untersuchung und Bewertung der erzielten Ergebnisse

Retrospektive Studien haben als "Suchmethode" und für eine "Hypothesenbildung" großen Wert.

Man kann jedoch von diesen Untersuchungen keine absoluten Ergebnisse über die Teratogenität eines Medikamentes bzw. einer einwirkenden Noxe gewinnen.

Dieser Nachteil liegt schon im Prinzip der Studie begründet. Die oft weit zurückliegenden Ereignisse sind den Befragten nicht mehr präsent. Mütter von behinderten bzw. geschädigten Kindern versuchen wahrscheinlich viel genauere Angaben zu machen, da sie den Grund der Schädigung des Kindes dahinter vermuten.

Es ist auch nicht auszuschließen, daß Patientinnen aus Vergeßlichkeit oder vorsätzlich Angaben weglassen bzw. falsche Antworten geben.

Die Kontrollmöglichkeit ist gering, die Antworten der Patientinnen sind die einzigen Anhaltspunkte.

Da viele die Fragebögen nicht zurückgesandt haben bzw. "unbekannt verzogen" sind, konnten diese Schwangerschaftsergebnisse nicht erfaßt werden. Die zustande gekommenen Fallgruppen waren teilweise sehr klein.

Die Zusammenfassung in einzelne Gruppen, die der gleichen einwirkenden Noxe ausgesetzt waren, gestaltet sich als äußerst schwierig.

Jeder Fall muß für sich betrachtet werden. Dasselbe Medikament wurde von den einzelnen Patientinnen zu verschiedener Zeit in verschieden hoher Dosierung eingenommen.

Teilweise wurden mehrere Arzneimittel kombiniert, so daß durch gegenseitige Beeinflussung der Wirkstoffe ganz andere Voraussetzungen geschaffen werden.

Hinzu kommen andere Begleitumstände wie z. B. Krankheiten, Rauchen, Alkoholgenuß, die eventuell nicht angegeben worden sind.

Außerdem wurden die Kinder zu unterschiedlichen Zeiten erfaßt.

Teilweise waren sie schon 6 Jahre alt, teilweise gerade geboren.

Es ist offensichtlich, daß sich bei einem Neugeborenen noch keine Auffälligkeiten in der Entwicklung zeigen können. Eine spätere zusätzliche Befragung wäre sehr hilfreich für eine Vergleichsmöglichkeit.

7. Zusammenfassung

Meine Aufgabe bestand darin, kindliche Schädigungen zu ermitteln, die aufgrund teratogener Einflüsse in der Frühschwangerschaft verursacht wurden.

Als teratogene Noxen wurden berücksichtigt: Medikamente, Drogen, Alkohol, Nikotin, Umweltchemikalien und ionisierende Strahlen.

Das Patientengut stammte aus der genetischen Beratungsstelle München und der Beratungsstelle des Gesundheitsamtes München.

Insgesamt 426 Akten von Patientinnen, die eine Beratungsstelle aufsuchten, dienten als Grundlage meiner Untersuchung.

Mittels eines Fragebogens (in zwei verschiedenen Ausfertigungen) wurden die Patientinnen nach angeborenen Erkrankungen bzw. Auffälligkeiten in der Entwicklung ihres Kindes befragt. Außerdem beinhaltete der Bogen Fragen nach Komplikationen während der Schwangerschaft, Schwierigkeiten bei der Geburt und Daten aus dem Untersuchungsheft der Kinder.

Ca. 200 Rückantworten konnten in dieser sog. retrospektiven Studie ausgewertet werden.

Im Prinzip der Methode einer retrospektiven Untersuchung liegt die relativ niedrige Antwortquote begründet. Die Beratungsgespräche lagen teilweise lange zurück, die Patientinnenakten enthielten unvollständige Angaben, Patientinnen waren unbekannt verzogen oder sie haben ihren Namen durch Heirat geändert.

Aus den insgesamt 426 Beratungsgesprächen folgten 84 Interruptio-Anträge, teils auf Anraten der behandelnden Ärzte, teils auf dringenden Wunsch der Patientinnen. Die befürworteten Schwangerschaftsabbrüche stimmten größtenteils mit den in der Literatur beschriebenen Gründe überein.

Die Daten der geborenen Kinder ergaben in 20 Fällen angeborene Schädigungen bzw. Auffälligkeiten in der Entwicklung der Kinder.

So könnte zum Beispiel das verminderte Geburtsgewicht eines Säuglings als Anzeichen einer Schädigung durch den chronischen Alkoholkonsum der Mutter gewertet werden.

Der stark kariöse Befall der Schneidezähne eines Kindes wäre ein typisches Beispiel für eine teratogene Schädigung durch Tetracycline. Da das Tetracyclin-Präparat jedoch 5 Tage vor der Konzeption eingenommen wurde, kann daraus kein Zusammenhang abgeleitet werden. Zwei Aborte in den ersten Schwangerschaftswochen nach einer Trichomonadenbehandlung mit dem Wirkstoff Metronidazol wurden angegeben.

In der Literatur finden sich Hinweise, daß eine orale Behandlung mit Metronidazol im 1. Trimenon eine leicht erhöhte Mißbildungsrate auslösen kann. Infolge der kleinen Fallgruppe kann hier jedoch von keiner signifikant erhöhten Abortrate gesprochen werden, sollte aber zu größerer Aufmerksamkeit bei der Verordnung dieses Medikamentes in der Schwangerschaft veranlassen. Der langjährigen Halothan-Exposition einer Anästhesistin könnte ein Abort in der Frühschwangerschaft zugeschrieben werden.

Zusammenfassend kann nach Analyse der beschriebenen Mißbildungen bzw. Auffälligkeiten der Kinder kein zwingender Zusammenhang mit den eingenommen Medikamenten bzw. den einwirkenden Noxen hergestellt werden.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Amon, I., Amon, V., Franke, G., Mohr, C.: Pharmacokinetics of Metronidazole in Pregnant Women. Chemotherapy 27, 73 - 79, (1981)
- 2 Ananth, J.: Side Effects on Fetus and Infants of Psychotropic Drug Use during Pregnancy. Int. Pharmacopsychiat 11, 246 - 260, (1976)
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneimittel in der Schwangerschaft. Bayer. Ärzteblatt 7, 682, (1980)
- 4 Becker, W., Moebius, U.: Transparenz-Telegramm 16, (1983/84)
- 5 Berle, P., Budenz, M., Michaelis, J.: Besitzt die Hormontherapie bei der Behandlung des Abortus imminens noch eine Berechtigung? Z. Geburtsh. u. Perinat. 184, 353 - 358, (1980)
- 6 Bittner, U., Jäckle, R., Scholz, Ch.: Unter Umständen. Köln, (1984)
- 7 Bolt, H. M.: Ist nach Einnahme von Primosiston eine Interruptio indiziert? Gynäk. Praxis 4, 637 - 640, (1980)
- 8 Bundesverband deutscher Zahnärzte e. V.: Informationen über zahnärztliche Arzneimittel, Köln (1984)
- 9 Persönlicher Briefwechsel vom 12.09.1983 mit Firma CASCAN
- 10 Persönlicher Briefwechsel vom 12.09.1983 mit Firma CIBA-GEIGY
- 11 Daumer, K.: Genetik, Freising, (1977)
- 12 Decker, K., Hirsch, H. A.: Harnwegsinfektionen in der Schwangerschaft. Sonderdruck Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Heft 2, November (1972)
- 13 Doenicke, A., Vortrag an Uni-Poliklinik München am 5.4.1973: Die abortive Wirkung der Halothane.

- 14 Döring, K.: Kasuistische Mitteilungen über die Gabe hoher Dosen von Valium Roche in der Schwangerschaft, Med. Welt 35, 1855, (1964)
- 15 Eberle, P.: Myleran und Keimschädigung beim Mann, Dt. med. Wochenschrift 7, 347, (1969)
- 16 Fleury, J. F.: Ausfluß und Infektionen der Vagina, Extracta gynaecologica 4, 261 - 281, (1980)
- 17 Friedberg, V., Hiersche, H. D.: Geburtshilfe, Stuttgart, (1975)
- 18 Fritz-Niggli, H.: Strahlengefährdung - Strahlenschutz, Bern (1975)
- 19 Fuhrmann, W., Vogel, F.: Genetische Familienberatung, Heidelberg (1982)
- 20 Funk, H.: Probleme in der Behandlung innerer Krankheiten bei Schwangeren, Münchner med. Wochenschrft. 107, 1694 - 1701 (1965)
- 21 Garstka, G., Wagner, K. L.: Schwangerschaftskomplikationen bei Anästhesistinnen. Geburtsh. u. Frauenheilkunde 35, 826 - 833, (1975)
- 22 Persönlicher Briefwechsel vom 22.09.1983 mit GLAXO - Pharma
- 23 Gleiss, J.: Zur Analyse teratogener Faktoren mit besonderer Berücksichtigung der Thalidomid - Embryopathie, Köln, (1969)
- 24 Gödde, S.: Harnsteinleiden und Gravidität, Dt. med. Journal 338 (1970)
- 25 Greenberg, G. W., Imman, H., Weatherall, J.A.C., Adelstein, A.M., Hasky, J. C.: Teratogenität hormoneller Schwangerschaftstests, Dt. med. Wochenschrift 103, 879, (1978)
- 26 Persönlicher Briefwechsel vom 08.09.1983 mit Firma GRÜNENTHAL

- 27 Hall, J.: Ein neues Contergan? Dt. med. Wochenschrift 104, 1616, (1979)
- 28 Haller, J.: Arzneimittelprobleme in der Schwangerschaft, Therapiewoche 42, 4746 - 4759, (1974)
- 29 Haller, J.: Arzneimitteltherapie während der Gravidität, Dt. Ärzteblatt 71, 860 - 864, (1974)
- 30 Hammerstein, D. J.: Mißbildungen nach Behandlung schwangerer Frauen mit weiblichen Sexualhormonen, Dt. Ärzteblatt 30, 1751, (1978)
- 31 Hanson, J. W., Streissguth, A. P., Smith, D. W.: The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis, Dt. med. Wochenschrift 105, 1319, (1980)
- 32 Hanson, J. W.: Teratogenic Agents, in: Livingstone, Ch., Emery, A. E. H., Rimoin, D. L.: Principles and Practise of medical genetics, Edinburgh (1983)
- 33 Hauser, G. A.: Tabletten-Angst in der Schwangerschaft - Mehr Hysterie als Gefahr, Medical Tribune 36, 62 - 65, (1980)
- 34 Helbig, W.: Embryopathien nach Chinineinnahme während der Schwangerschaft, Med. Klin. 63, 1531 - 1532, (1968)
- 35 Hertl, M.: Kinderheilkunde und Kinderkrankenpflege für Schwestern, Stuttgart, (1978)
- 36 Hill, R. M., Stern, L.: Drugs in Pregnancy: Effects on the Fetus and Newborn, Drug 17, 182 - 197, (1979)
- 37 Persönlicher Briefwechsel vom 12.09.1983 mit Firma HÖCHST
- 38 Höpp, H.: Neuer Weg zur Behandlung von Urogenitalbeschwerden der Frau, Ärztl. Praxis 89, 4920 - 4922, (1969)
- 39 Hüter, J.: Medikamente während der Schwangersthaft, Gyn. Praxis 4, 599 ff., (1980)

- 40 Hüter, J.: Indikationen zum Schwangerschaftsabbruch nach Einwirkung von Pharmaka, in: Lau, H.: Indikationen zum Schwangerschaftsabbruch, Gräfelting, (1982)
- 41 Janz, D.: Haben Antiepileptika eine teratogene Wirkung beim Menschen? Dt. med. Wochenschrift 103, 485 - 487, (1978)
- 42 Käser, O., Friedberg, V., Ober, K. G., Thomsen, K., Zander, J.: Gynäkologie und Geburtshilfe, Band II, Stuttgart, (1981)
- 43 Keller, U., Massinger, E.: Medikamentöse Therapie bei Graviden, MMW 106, 2061 - 2063, (1964)
- 44 Kitschke, H. J.: Pharmakotherapie in der Schwangerschaft, MMW 122, 53 - 54, (1980)
- 45 Kleinebrecht, J.: Arzneimittel in der Schwangerschaft, Stuttgart, (1982)
- 46 Kleinebrecht, J.: Exogene Ursachen menschlicher Entwicklungsstörungen, Dt. Ärzteblatt 17, 1107 - 1116, (1980)
- 47 Knörr, K.: Medikamente in der Schwangerschaft - Erfahrungen und Ergebnisse einer Beratungsstelle, Geburtsh. und Frauenheilkunde 41, 453 - 454, (1981)
- 48 Knörr, K., Knörr-Gärtner, H., Beller, F. K., Lauritzen, Ch.: Lehrbuch der Geburtshilfe und Gynäkologie, München, (1981)
- 49 Korte, W.: Die Trichomonadeninfektion, Therapiewoche XXIII, 2040, (1973)
- 50 Krause, W., Meyhöfer, W.: Unterdrückung spermaagglutinierender Autoantikörper im Serum durch Azathioprin (Imurek), Der Hautarzt, (1978)
- 51 Kreybig, T.: Entstehung von Mißbildungen, München, (1975)
- 52 Kuchen, J. D.: Antiinfektiöse Chemotherapie in der Geburtsmedizin, Bern, (1975)

- 53 Kunz, J., Schreiner, W. E.: Pharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit, Stuttgart, (1982)
- 54 Kunz, J.: Schwangerschaft - Was darf wann verordnet werden? Medical Tribune 47, 68, (1980)
- 55 Kuschinsky, G.: Schädigungen durch Arzneimittel während der Schwangerschaft und Perinatalperiode, Stuttgart, (1978)
- 56 Lang, E.: Antibiotika in der Schwangerschaft, Gynäk. Praxis 3, 13 ff., (1979)
- 57 Langmann, J.: Medizinische Embryologie, Stuttgart, (1977)
- 58 Lau, H., Hüter, H., Stieve, F.-E.: Indikationen zum Schwangerschaftsabbruch nach Einwirkung von ionisierenden Strahlen, Gräfelting, (1982)
- 59 Lenz, W.: Der Zeitplan der menschlichen Organogenese als Maßstab für die Beurteilung teratogener Wirkungen, Fortschritte der Medizin 87, 520 - 526, (1969)
- 60 Leppin, W.: Radiologie - Welche Strahlendosis verträgt die Gravidität? Fortschr. Röntgenstrahlen 132, 595 - 603, (1980)
- 61 Leppin, W.: Richtlinien für das ärztliche Verhalten nach Exposition der menschlichen Frucht mit ionisierenden Strahlen oder Inkorporation radioaktiver Stoffe aus medizinischer Indikation, Strahlentherapie 156, 509 - 514, (1980)
- 62 Majewski, F., Raff, W., Fischer, P., Huenges, R., Petruch, F.: Zur Teratogenität von Antikonvulsiva, Dt. med. Wochenschrft. 105, 719 - 723, (1980)
- 63 Majewski, F., Bierich, J. R., Seidenberg, J.: Zur Häufigkeit und Pathogenese der Alkoholembryopathie, Mschr. Kinder heilkunde 126, 284, (1978)
- 64 Majewski, F., Fischbach, H., Pfeiffer, J., Bierich, R.: Zur Frage der Interruption bei alkoholkranken Frauen, Dt. med. Wochenschrft. 103, 895 - 898, (1978)

- 65 Man, G.: Probleme des Rauchens schwangerer Frauen, Tögl. Praxis 23, 484, (1975)
- 66 Morgan, J.F.K.: Metronidazole Treatment in Pregnancy, 2. Intern. Symposium on Anaerobic Infections, held in Geneva 1979
- 67 Murken, J., Cleve, H.: Humangenetik, Stuttgart. (1984)
- 68 Persönlicher Briefwechsel vom 08.09.1983 mit Firma MUSARIL
- 69 Nestler, V., Spehr, H.-L., Steinhausen, H.-L.: Die Alkohol-embryopathie, Stuttgart, (1981)
- 70 Neumann, F., Schlensener, A., Himpel, M.: Antiandrogene, Gynäkol. 12, 228 - 242, (1979)
- 71 Nocke, W.: Therapie mit Sexualhormonen in der Schwangerschaft - Mißbildungsverdacht unbegründet, MMW 37, 1174 - 1175, (1978)
- 72 Nocke, W.: Verursacht die Gabe von Östrogenen und/oder Gestagenen in der Frühschwangerschaft congenitale Mißbildungen? Endokrinologische Informationen 1/1979
- 73 Nocke, W.: Sind weibliche Sexualhormone teratogen? Gynäkologie 11, 119 - 141, (1978)
- 74 Persönlicher Briefwechsel vom 13.09.1983 mit Firma ORGANON
- 75 Pavič, N.: Antibakterielle Therapie während der Schwangerschaft, Gynäkologie 15, 151 - 159, (1982)
- 76 Pharmindex Liste III/82, I.M.P. Verlagsgesellschaft GmbH Neu-Isenburg, (1982)
- 77 Ramzin, M. S.: Teratogene Wirkung von Medikamenten, Gynäkologie 15, 136 - 142, (1982)
- 78 Rathscheck, R.: Konfliktstoff Arzneimittel, Frankfurt, (1979)

- 79 Reinlein, J. M. A., Soriano Garcia, F.: Antimikrobielle Therapie in der Schwangerschaft, MMW 121, 1688 - 1692, (1979)
- 80 Dt. Röntgengesellschaft: Richtlinien für das ärztliche Verhalten nach Exposition der menschlichen Frucht mit ionisierenden Strahlen und nach Inkorporation radioaktiver Stoffe aus medizinischer Indikation, Fortschr. Röntgenstrahlen 132, 595 - 603, (1980)
- 81 Persönlicher Briefwechsel vom 09.09.1983 mit Firma ROCHE
- 82 Persönlicher Briefwechsel vom 06.10.1982 mit Firma ROCHE
- 83 Valium ROCHE: Sicherheitsanalyse eines Medikamentes, Grenzach,
- 84 ROCHE: Tigason, Orale Therapie der schweren Psoriasis, Grenzach,
- 85 Sauerwein, E.: Zahnerhaltungskunde, Stuttgart, (1981)
- 86 Persönlicher Briefwechsel vom 20.02.1983 mit Firma SCHERING
- 87 Schneider, W.H.F., Philipp, K., Schmid, R.: Zur Frage der Fehlbildungsraten nach Gestagenmedikation in der Frühschwangerschaft, Wiener kl. Wochenschrift 93, 711- 712, (1981)
- 88 Schreiner, W. E., Kunz, J.: Medikamente: Welche Risiken in der Schwangerschaft? Praxis-Kurier 51, 24 - 25, (1980)
- 89 Senst, W.: Die Schwangere als traumatologische Patientin, Zentralblatt f. Chirurgie 105, 1113 - 1121, (1980)
- 90 Simon, C., Grote, W.: Klinische Pädiatrie, Stuttgart, (1980)
- 91 Spechter, H.-J.: Zytostatische bzw. Immunsuppressive Therapie während der Gravidität, Gynäkolog. Praxis 40, 134 - 137, (1977)
- 92 Spiess, H.: Der pränatale und perinatale Virusinfekt, Marburg (1981)

- 93 Steuber, E.-D.: Zur Frage mutagener und teratogener Belastungen, Umweltmedizin 1, 18, (1982)
- 94 Stieve, F.-E.: Indikationen zum Schwangerschaftsabbruch nach Einwirkung ionisierender Strahlen, Gräefeling, (1982)
- 95 Thiels, C.: Psychopharmaka und Schwangerschaft - Eine Übersicht, Pharmapsychiat 13, 301 - 317, (1980)
- 96 Törak, J. T.: Die vaginale Simplotan-Ein-Dosis-Behandlung - eine Alternative zur Behandlung der Trichomoniasis in der Gravidität? Archiv für Arzneitherapie II/2, (1979)
- 97 Persönlicher Briefwechsel vom 13.09.1983 mit TROPON-Werken
- 98 Ulmar, G., Degwitz, R.: Lithium - Therapie und Schwangerschaft, Dt. Ärzteblatt 33, 2097, (1979)
- 99 Vogel, F.: Mutation in man, in: Livingstone, Ch.: Principles and Practice of Medical Genetics, Edinburgh, (1983)
- 100 Wallner, H. J.: Die Trichomoniasis urogenitalis und ihre Ein-Dosis-Behandlung, Therapiewoche 26, (1976)
- 101 Willgeroth, F., Rummel, W.: Medikamente in der Gravidität und Stillzeit, Fortschr. Medizin 42, 1954 - 1958, (1982)
- 102 Wiskott, A., Betke, K., Künzer, W.: Lehrbuch der Kinderheilkunde, Stuttgart, (1977)
- 103 Persönlicher Briefwechsel vom 16.09.1983 mit Firma Dr. WOLFF
- 104 Zahnradnik, H. P.: Analgetika - Was darf die Schwangere einnehmen? Medical Tribune 47, 46, (1982)

Herrn Professor Jan Murken danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas, die stets bereitwillige Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Manfred Endres für die unermüdliche Hilfsbereitschaft und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ich danke allen Mitarbeitern der Genetischen Beratungsstelle München und der Abteilung "Genetische Beratung" des Gesundheitsamtes München für die freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

von Helga Maria Stiebler, geborene Hölzle, geb. am
14. Dezember 1958 in Rosenheim

Eltern: Ludwig Hölzle, geb. am 27.10.1916
Maria Hölzle, geb. am 03.10.1924
geborene Schraufstetter

Geschwister: Christina Brokof, geb. 29.07.1949
Gabriele Griffiths, geb. 01.02.1956

Wohnort: 1958 - 1979 Aschau/Chiemgau, Kirchstraße 9
1979 - 1981 München, Schellingstraße 85
seit 1981 Frasdorf, Hendenham 7

Schulausbildung: 1965 - 1971 Volksschule Aschau
1971 - 1975 Städt. Realschule Rosenheim
1975 - 1979 Karolinen-Gymnasium Rosenheim
Abitur: Juni 1979

Studium: Studium der Zahnheilkunde von Wintersemester 1979
bis Wintersemester 1984/85 an der Ludwig-Maximilian-
Universität München
12. Juli 1985: Abschluß des Studium mit Staats-
examen,

Tätigkeit: Seit August 1985 Assistentenstelle bei Dr. Billo,
Bad Feilnbach

